

## 심부전의 약물치료

한림대학교 의과대학 내과학교실

유규형 · 김응주

### 서 론

심장기능의 저하와 이로 인한 폐울혈, 체울혈 및 심박출량 감소에 따른 호흡곤란, 부종과 피곤함 등의 임상증상이 동반될 때를 심장질환의 생리적 진단으로 심부전이라 한다. 심부전은 진행성 질환으로 유병율과 사망률이 매우 높다. 그러나 최근 대단위 연구를 통해 치료약제의 효능이 검증되면서, 과거 증상 호전의 치료방침에서 현재는 좀 더 적극적으로 심부전의 진행을 억제하여 입원율과 사망률을 감소시키는 것을 주된 치료의 목표로 삼고 있다.

외래차원에서 접하게 되는 울혈성 심부전 환자는 고혈압이나 허혈성 심질환 등의 기저질환을 관리하던 중에 울혈성 심부전의 증상과 징후를 나타내거나, 갑작스런 증상의 발현으로 인해 3차 진료기관 등에서 입원치료를 받은 뒤 지속적인 치료를 위해 전원된 경우가 많을 것이다. 이런 상황에서 가장 필요한 정보는 초기 치료약제의 선택과 조합, 비교적 최근에 소개된 약제들의 용법, 각 약물들의 효과와 부작용, 환자의 증상에 따른 용량의 조절 등에 관한 내용일 것이다.

최근 심부전의 약물요법 분야에서 나타난 뚜렷한 변화들을 나열해보면 다음과 같다. 첫째, 베타 차단제는 지금까지 알려진 통념을 뒤집으며 최근 10여년 사이에 발표된 뚜렷한 연구 결과들에 힘입어 과거 금기시 되었던 약물에서 최근 치료의 근간이 되는 약물로 각광받게 되었다. 둘째, 수 많은 종류의 angiotensin-II receptor blocker (안지오텐신 수용체 차단제)들이 경쟁적으로 개발되어 사용되고 있으며 심부전의 치료 분야에서 이들의 영역을 넓히고자 하는 노력들 역시 주목할 내용들이다. 셋째, 기존의 심부전 치료의 근간이 되었던 안지오텐신 전환효소 억제제의 역할이 심장의 손상이나 증상이 발현되지 않은 환자군에서 즉, 심부전이 발생할 가능성이 높은 고위험군으로 역할이 확대되었다. 이 밖에 aldosterone 차단제 (spironolactone), digitalis의 역할에 대

한 재조명이 이루어 졌다.

최근 미국과 유럽의 양대 심장학회들은 앞서 나열한 변화들이 반영된 심부전 환자의 치료지침을 제시하고 있다<sup>1,2)</sup>. 미국 심장학회가 제시한 지침에서는 심부전 환자를 병기(stage)별로 구분하여 접근하는 방법이 제시되고 있으며 유럽 심장학회에서 제시된 지침에서는 이를 구체적으로 명시하지는 않았지만 같은 형태의 접근 방식을 취하고 있다. 이는 마치 악성종양 환자들의 병기를 정확하게 분류하여 그에 따른 치료법을 적용하는 것과 흡사하다. 심부전 환자의 약물 요법이 1990년대 이전의 증상의 완화와 삶의 질을 개선하는 것이 목표였으나, 안

**Table 1. Treatment options-general advice and measures, exercise training, pharmacological therapy, devices and surgery**

#### Non-pharmacological management

General advice and measures

Exercise and exercise training

#### Pharmacological therapy

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors

Diuretics

Beta-adrenoreceptor antagonists

Aldosterone receptor antagonists

Cardiac glycosides

Vasodilator agents (nitrate/hydralazine)

Positive inotropic agents

Anticoagulation

Antiarrhythmic agents

Oxygen

#### Devices and surgery

Revascularization (catheter intervention and surgery),  
other forms of surgery

Pacemakers(Cardiac resynchronization therapy, CRT)

Implantable cardioverter defibrillator (ICD)

Heart transplantation, ventricular assist devices,  
artificial heart

Ultrafiltration, hemodialysis

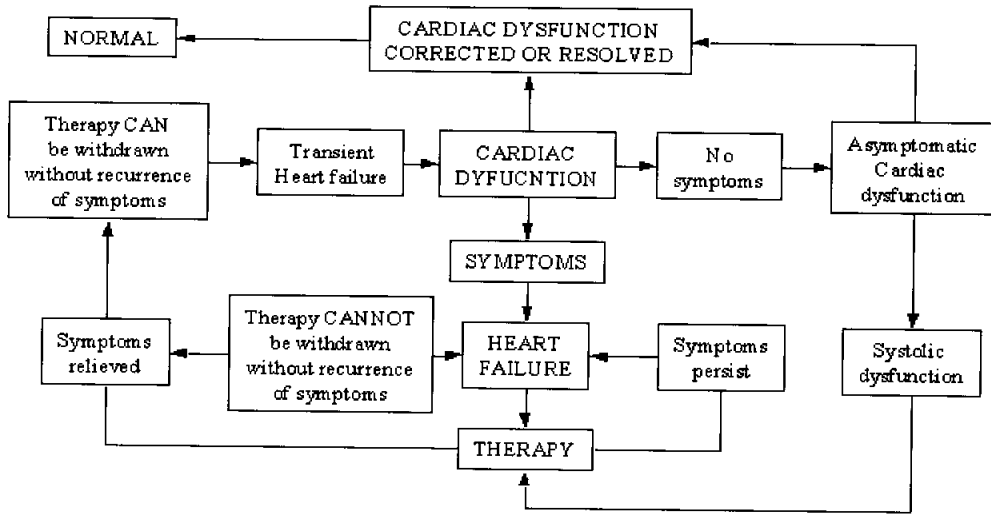


Figure 1. Relationship between cardiac dysfunction, heart failure and heart failure rendered asymptomatic.

지오텐신 전환효소 억제제와 베타 차단제 등의 등장과 함께 환자의 수명을 연장시키기 위한 적극적인 치료로 전환되고 있다.

이번 강좌에서는 심부전의 진행과 악화에 관련된 각종 염증매개물질 길항제와 같은 최신의 약물요법을 소개하기 보다는 심부전 환자에 대한 최신의 접근방법과 효과가 입증된 약물 요법들을 실제로 어떻게 심부전 환자들에게 적용할 것인가에 대해 다루고자 하였다. 후반부에는 증례들을 통해 실제 임상에 적용해 보았다.

### 심부전 치료의 개괄적인 이해

우선 약물요법은 표 1에 나열한 것과 같은 만성 심부전 환자의 매우 광범위한 치료 가운데 일부에 해당하며 적극적인 생활습관개선(식이요법, 체중조절, 금연, 금주, 재활요법)과 함께, 허혈성 심장질환이 만성 심부전의 가장 빈번한 원인질환임을 감안할 때 관상동맥 우회술 등을 포함하는 비약물요법들이 치료의 한 축을 이루고 있다. 또한, 만성 심부전의 약물 요법을 논하기에 앞서 만성 심부전이 최후의 진단이 아님을 강조하고자 한다. 실제로 만성 심부전의 진단을 받은 환자들 가운데 적지 않은 환자가 가역적 좌심실 심부전증을 갖고 있다. 이는 심부전의 원인질환 자체가 가역적인 특성을 가지고 있는 경우와 함께, 모든 만성 심부전 환자에서 심장기능을 회복할 수 있는 여지를 가지고 있음을 뜻한다. 무엇보다

도 심부전의 원인질환을 철저히 찾고자 하는 노력이 중요하며, 이러한 원인 질환을 치료하는 것이 환자의 예후를 결정하게 된다. 그러므로 심부전환자에서 가역적인 심부전을 회복시켜주는 것은 의사에게는 큰 보람이 될 것이다. 그림 1은 앞서 말한 내용을 나타낸 것으로써 좌심실 기능 부전이 있다고 모든 환자에서 증상을 반드시 동반하는 것은 아니다. 증상을 동반한 때에만 심부전으로 정의한다. 약물요법을 포함한 심부전의 치료가 증상의 호전뿐만 아니라 정상적인 좌심실기능의 회복이 궁극적인 치료의 목표임을 의미하고 있다. 실제로 우리가 임상에서 접하는 만성 심부전 환자가 좌심실 기능 부전과 이에 따른 증상의 유무, 치료에 대한 반응 등을 고려하여 이 가운데 어디에 해당하는지를 적절하게 평가하는 것이 다음에 논의할 만성 심부전의 병기를 결정하고 이에 따른 적절한 치료 방침을 결정하는 데에 필수적인 요소이다.

심부전 약물치료에서 지금까지 알려진 대표적인 약물요법의 특성을 이해하는 것이 중요하다. 각 치료 약물들이 생존율의 개선 효과가 있는지, 그렇지 않다면 유병율을 낮출 수는 있는지, 증상의 호전만을 기대할 수 있는지를 잘 이해하고 이를 임상에 적용해야 한다. 만성 심부전 환자에서 사망의 위험을 줄일 수 있는 약물로는 안지오텐신 전환효소 억제제, 베타 차단제, spironolactone(최근 eplerenone) 등을 들 수 있으며, 이노제나 digoxin 등은 유병률의 개선 또는 증상의 호전을 기대할

Table 2. Stages of heart failure

Stage	Description	Examples
A	Patients at high risk of developing HF because of the presence of conditions that are strongly associated with the development of HF. Such patients have no identified structural or functional abnormalities of the pericardium, or cardiac valves and have never shown signs or symptoms of HF.	Systemic hypertension; coronary artery disease; diabetes mellitus; history of cardiotoxic drug therapy or alcohol abuse; personal history of rheumatic fever; family history of cardiomyopathy.
B	Patients who have developed structural heart disease that is strongly associated with the development of HF but who have never shown signs or symptoms of HF.	Left ventricular hypertrophy or fibrosis; left ventricular dilatation or hypocontractility; asymptomatic valvular heart disease; previous myocardial infarction
C	Patients who have current or prior symptoms of HF associated with underlying structural heart disease.	Dyspnea or fatigue due to left ventricular systolic dysfunction; asymptomatic patients who are undergoing treatment for prior symptoms of HF.
D	Patients with advanced structural heart disease and marked symptoms of HF at rest despite maximal medical therapy and who require specialized interventions	Patients who are frequently hospitalized for HF and cannot be safely discharged from the heart hospital; patients in the hospital awaiting heart transplantation; patients at home receiving continuous intravenous support for symptom relief or being supported with a mechanical circulatory assist device; patients in a hospice setting for the management of HF

HF, heart failure

수 있는 약물들이다. 심부전 환자를 치료함에 있어 생존율을 개선하는 약물이 다른 어떤 약물요법보다 우선적으로 투여되어야 한다. 그리고 다소의 부작용을 감수하고서라도 투약이 유지되도록 노력해야 하며 불가피한 상황이 아니라면 가급적 용량을 줄이더라도 투약을 완전히 중단해서는 안된다.

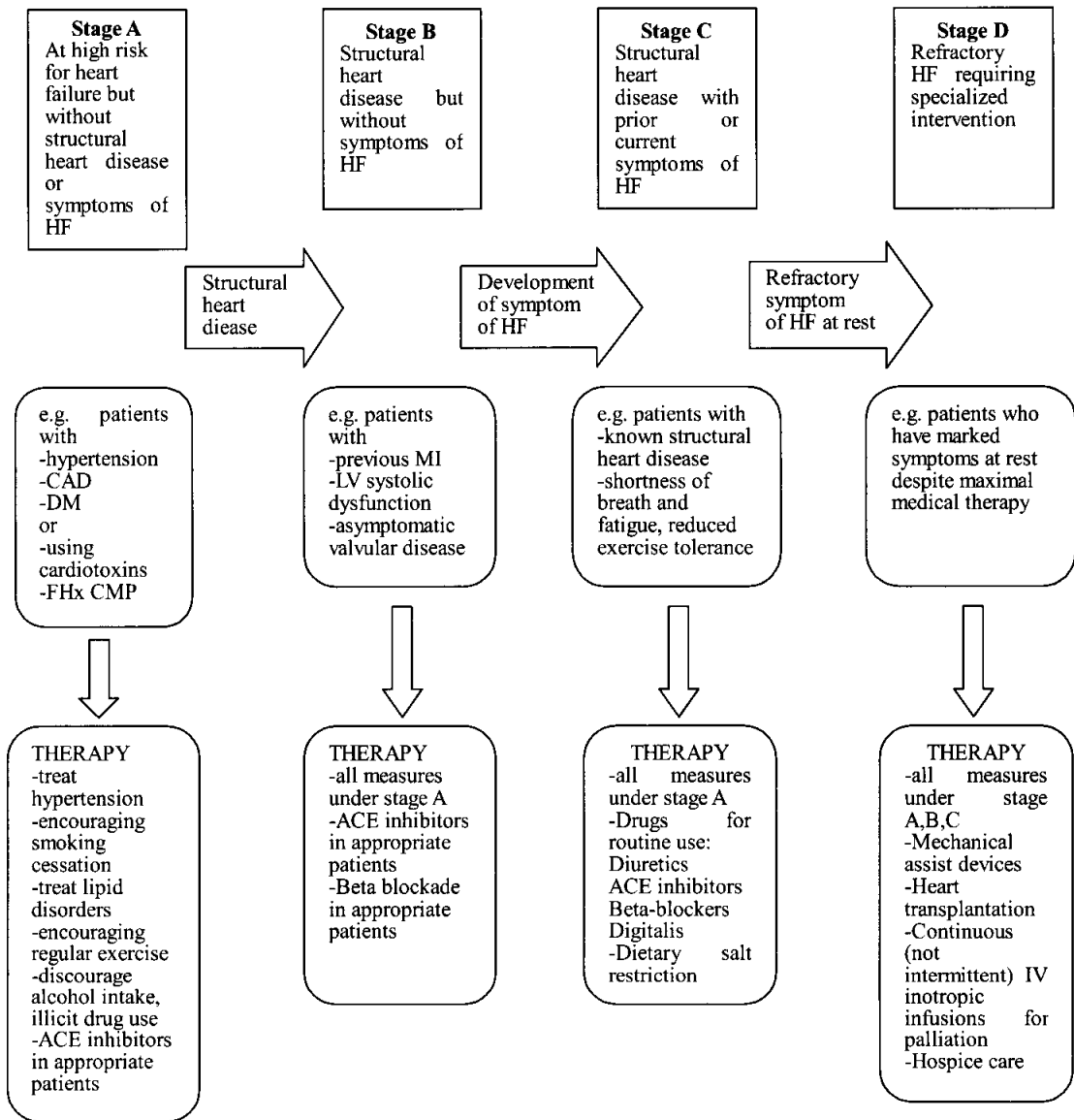
#### 만성 심부전의 병기(stage)

최근에 제시된 만성 심부전 환자의 치료지침에서 볼 수 있는 가장 특징적인 내용 가운데 하나는 표 2에 보인 것과 같이 환자들을 병기(stage)별로 구분하여 접근하고 있다는 것이다. 이러한 접근 방법은 판막질환, 허혈성 심장질환, 심근증 등의 전반적인 순환기 환자들을 각 질환의 치료지침과 부합되면서 비교적 간단하게 적용할 수 있고 올바른 치료를 적용하는 데에 도움이 된다.

아직은 심부전이 발생하지 않았고 심장의 구조적인 이상이 없으나 심부전의 발생 가능성이 높은 환자군을 stage A로 분류하여 이 시기부터 만성 심부전의 적극적인 치료대상에 포함할 것을 제안하고 있다. 고혈압, 관상동맥질환, 당뇨병 등을 앓고 있는 환자들이 이 군에 속하며 심독성 약물이나 알코올 중독, 류마티열의 병력, 심근증의 가족력이 있는 사람들을 포함한다.

심부전이 발생할 가능성이 매우 높은 환자로 심근 손상을 입거나 심장의 구조적인 이상이 있지만, 심부전에 의한 증상을 전혀 경험하지 않았던 환자들 stage B로 분류하게 된다. 심근의 비후나 섬유화 소견을 보이는 환자, 어떠한 원인에 의해서건 좌심실이 확장되거나 심근 수축력이 약화된 환자, 증상이 없는 판막질환 환자, 이전에 심근경색증을 앓았지만 현재는 심부전의 증상을 전혀 보이지 않는 환자들이 여기에 속한다.

좌심실 부전에 의한 호흡곤란, 피로감, 운동능력 저하



\*HF: heart failure, CAD: coronary artery disease, DM: diabetes mellitus, FHx CMP: family history of cardiomyopathy

**Figure 2.** Stages in the evolution of heart failure and recommended therapy by stage.

등의 증상을 현재 보이거나, 지금은 증상이 없지만 이전에 이런 증상을 경험하여 치료를 받고 있는 환자들은 stage C로 분류할 수 있다.

Stage D는 가장 진행된 단계이며 최대한의 약물 요법을 시행하고 있음에도 불구하고 심한 증상이 남아 있거나 심근 수축력 강화제 또는 좌심실의 기계적 보조요법

과 같은 특별한 치료를 필요로 하는 경우가 포함된다. 심장 이식 대기환자들도 여기에 포함되며 대개 빈번한 입원과 함께 퇴원할 때에도 매우 불안정한 상태에서 퇴원을 하게 된다.

**각 병기에 따른 약물요법(Fig. 2, Table4-1,2)**

## 1. 심부전이나 심장 손상이 없는 환자군(Stage A)

이 시기를 따로 분류하여 심부전의 치료에 포함하는 것은 이미. 발생한 심부전을 치료하는 것보다 심부전을 예방하는 것이 더 효과적으로 심부전에 의한 사망을 억제할 수 있기 때문이다. 예로 급성 심근경색 환자에서 빠른 시간내의 재관류, 재경색의 예방과 죽상동맥경화증의 위험인자의 관리 등이 포함된다. HOPE(Heart Outcome Prevention Evaluation Study) study에서는 9,541명의 심부전이 배제된 고위험군 즉, 이전의 관상동맥질환의 병력, 뇌졸중, 말초혈관질환, 당뇨병과 함께 다른 하나 이상의 위험인자를 갖는 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제인 ramipril의 투여가 심혈관계 질환에 의한 사망의 위험을 뚜렷하게 줄일 수 있었으며, 심부전의 발생 또한 유의하게 감소하였다(relative risk 0.77,  $p < 0.001$ )<sup>3)</sup>. 결국 앞서 나열한 것과 같은 고위험군의 환자에게 지속적으로 안지오텐신 전환효소 억제제를 투여하도록 권장하게 되었다.

이 외에도 고혈압과 고지질혈증을 적절하게 조절하고, 금연, 과도한 음주를 피하도록 해야 한다. 당뇨병은 심부전의 발생 위험을 증가시킬 뿐 아니라 불량한 예후인자의 하나이다.

최근에는 합병증이 없는 당뇨병이라도 이미 관상동맥질환이 있는 것으로 간주하여 적극적인 관리대상에 포함시키고 있다.

## 2. 무증상의 좌심실기능부전 환자군(stage B)

이런 경우의 치료방침은 크게 둘로 나누어 심장의 추가적인 손상을 막고 심부전의 발생을 조기에 발견하는 것이다. 대표적인 경우로써 1) 현재 급성 심근경색으로 발현한 환자, 2) 과거 심근경색을 앓았으나 좌심실 기능이 보존되어 있는 환자, 3) 만성적인 좌심실 기능부전의 소견을 보이나 증상이 전혀 없는 환자, 4) 중증의 판막질환을 가지고 있으나 증상이 없는 환자 등의 네 가지 경우가 대부분을 차지하고 각각의 경우에 따라 치료방침을 나누어 생각할 수 있다.

급성 심근경색증 환자에서 심근경색증 초기의 적절한 혈전 용해 요법이나 경피적 관동맥 성형술을 시행하는 것이 사망률을 낮추고 심부전의 발생을 억제할 수 있음이 알려져 있다. 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 베타

차단제를 심근경색증이 발생한 뒤 급급적 빠른 시간 내에 투여하는 것도 사망률의 감소 및 이후의 심부전 발생을 억제할 수 있으므로 급기증이 없는 한 빠른 시간 내에 투여토록 해야 한다. 최근에 심근경색증을 앓았던 환자들 역시 마찬가지로 허혈성 손상을 입고 난 이후 진단이 내려지면 즉시 투여를 시작하는 것이 바람직하다. 안지오텐신 전환효소 억제제와 베타차단제의 효과는 심근경색증이 발생한 뒤 수 일 또는 수 주 이후에 투여하더라도 마찬가지로 생존율의 개선 및 심부전의 발생을 억제하는 효과가 있음이 증명되었다. 심지어 수 년 전에 앓았던 환자에서도 이러한 효과를 증명할 수 있었다. 결국 진단 당시 심근경색증에 의한 좌심실 손상의 소견을 보이나 병력이 확실치 않고 좌심실 기능이 보존되어 있는 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제와 베타차단제의 투여가 치료의 근간이 된다. 물론 심근경색증의 재발을 막기 위해 고지혈증의 교정과 금연, 체중조절 및 식이요법 등의 생활습관 개선 같은 노력이 병행되어야 한다.

안지오텐신 전환효소 억제제는 무증상의 좌심실부전 환자에서 그 원인이 허혈성이거나 비허혈성 심근증에 상관 없이 증상을 동반한 심부전의 발생을 늦추고 사망률을 줄이며 재입원율을 낮출 수 있다. 베타 차단제도 마찬가지로 효과가 있을 것으로 생각되지만 심근경색증이 동반되지 않은 즉, 비허혈성 무증상 좌심실부전의 경우는 아직 대규모 임상연구의 결과가 없다. 앞서 언급한 바와 같이 이 병기의 환자에서 치료의 주된 목표가 심부전의 진행을 억제하는 것인 만큼 좌심실 기능 부전이 심하더라도 증상이 없다면 이노제나 digoxin의 투여는 적절치 않다.

심한 판막질환을 가지고 있는 환자에서는 판막 치환술을 적극적으로 고려해야 한다. 약물요법의 효과가 입증된 것은 심한 대동맥판 부전 환자에서 hydralazine과 지속형 nifedipine의 장기간 투여가 좌심실 기능을 보존하고 수술을 늦출 수 있다는 보고들이 있지만, 이러한 약물들이 사망률을 낮출 수는 없었다. 무증상의 심한 승모판막 폐쇄부전 환자에서 혈관확장제의 장기간 투여가 어떤 효과를 보이는 지에 대해서는 아직까지 대규모 임상연구가 이루어지지 않았다.

## 3. 증상이 동반된 좌심실부전 환자(stage C)

현재 심부전에 의한 증상이 있거나 이전에 증상이 있었던 환자들이 이 병기로 진단할 수 있다. 이 병기의 환

**Table 3. The recommended procedure for starting a  $\beta$ -blocker**

1. Patients should be on a background therapy with ACE inhibition, if not contraindicated
2. The patient should be in a relatively stable condition, without the need of intravenous inotropic therapy and without signs of marked fluid retention
3. Start with a very low dose and titrate up to maintenance dosage shown to be effective in large trials. The dose may be doubled every 1-2 weeks if the preceding dose was well tolerated. Most patients can be managed as out-patients.
4. Transient worsening failure, hypotension or bradycardia may occur during the titration period or thereafter monitor the patient for evidence of heart failure symptoms, fluid retention, hypotension and bradycardia if worsening of symptoms, first increase the dose of diuretics or ACE-inhibitor; temporarily reduce the dose of  $\beta$ -blockers if necessary if hypotension, first reduce the dose of vasodilators; reduce the  $\beta$ -blockers if necessary reduce or discontinue drugs that may lower heart rate in the presence of bradycardia; reduce dose of  $\beta$ -blockers if necessary, but discontinue only if clearly necessary always consider the reintroduction and/or uptitration of the  $\beta$ -blocker when the patient became stable.
5. If inotropic support is needed to treat a decompensated patient on  $\beta$ -blockade, phosphodiesterase inhibitors should be preferred because their hemodynamic effects are not antagonized by  $\beta$ -blocker agents.

자에서는 이노제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 베타 차단제, digoxin이 통상적으로 쓰이는 약물들이다. 수분 저류의 소견을 보이는 환자들은 반드시 이노제를 투여토록 하며 정상 체액량(체중)을 유지하도록 지속적인 투여가 필요하다. 이노제를 투여하는 것만으로 환자의 증상이 뚜렷하게 호전될 수는 있지만, 이러한 효과가 환자의 장기적인 예후에는 영향을 미치지 못하므로 반드시 안지오텐신 전환효소 억제제와 베타차단제를 같이 투여해야 한다. 안지오텐신 전환효소 억제제는 SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)<sup>4)</sup>, CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)<sup>5)</sup>, SAVE(Survival and Ventricular Enlargement), AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy)<sup>6)</sup> 등의 대단위 임상연구들을 통해 울혈성 심부전 환자의 생존율을 향상시키고 증상을 호전시킬 수 있음이 증명되었다. 현재 미국 식품 의약품안전청(FDA)으로 부터 울혈성 심부전의 치료목적으로 허가된 안지오텐신 전환효소 억제제는 captopril, enalapril, lisinopril, fosinopril, quinapril, ramipril 등이다. 안지오텐신 전환효소 억제제를 투여함에 있어 유념해야 할 것은 안지오텐신 전환효소 억제제는 빠른 시간내에 증상의 호전을 기대하기 위해 사용하는 약이 아니라는 것이며 환자의 증상이 뚜렷하게 호전되지 않는다고 하여도 가급적 계속 투여해야 한다는 것이다.

1970년대 중반부터 만성심부전 환자의 치료에 있어

베타 차단제가 환자의 증상과 예후를 호전시킬 수 있음이 제기되었고 1990년대에 시행된 대단위 연구를 통해 carvedilol이나 metoprolol과 같은 베타차단제의 투여가 울혈성 심부전 환자의 사망률을 줄일 수 있는 것으로 나타났다<sup>7,8)</sup>. 하지만 아직까지도 심부전 환자에서 베타차단제를 사용하는 것에 대해 지나치게 불안해 하는 경향이 있으며 실제로 투여할 때 많은 주의를 필요로 하는 것도 사실이다. 베타 차단제 투여의 적응증환자는 확장성 심근증, 허혈성 심근증 및 고혈압성 심근증 환자로 증상이 안정되고 체중변화가 없으며, 투여약물의 종류와 용량이 변하지 않을 정도로 안정된 외래환자가 주 대상이 된다. 주의할 사항은 처음 투여시 수분 저류를 최대한 조절한 이후에 투여하도록 하며 초기의 증량시 환자의 변화를 세심하게 관찰하여야 한다. 증상이 다소 악화될 수 있음을 환자와 의사 모두가 알고 있어야 하는데 성급하게 약을 중단하면 이후에도 다시 투여하기가 환자와 의사 모두가 거리끼게 될 확률이 높다.

생존율을 높일 수 있는 중요한 약물을 환자에게 투여하지 못한다는 것은 환자의 예후에 매우 중대한 의미를 갖는다. 초기의 투여량은 매우 소량으로 시작하며 우심실부전이 심하거나(복수, 부종, 경정맥확장) 최근에 가벼운 심부전의 악화가 있었던 환자, 수축기 혈압이 85 mmHg 이하인 환자는 이 용량의 절반으로 투여를 시작하도록 한다.(표 3) 대부분 외래에서 처방하여 복용할 수 있고 최소용량을 복용 후에는 2시간정도 혈압의 변화를

관찰한다. 환자를 1-2주마다 관찰하여 원칙적으로는 목표용량에 이를 때까지 매번 배로 늘려가도록 한다. 대개 환자가 불편을 느끼는 때는 저용량 투여시기(2-3회 중량 후)이며 일단 투여량이 늘어난 뒤에는 두 배로 중량을 하여도 별다른 차이를 느끼지 못한다. 또한 베타 차단제 투여후의 좌심실 기능의 호전과 생존율의 증가는 유지 용량과 관련이 있으므로 최대한 목표용량까지 증량한 뒤 이를 유지하는 것이 중요하다. 계속 체중을 확인하여 안정시 체중에 비해 1~1.5 kg 가량 증가할 경우 이뇨제를 증량한다. 약간의 수분 저류는 이뇨제를 증량하여 조절이 가능하며 베타 차단제의 투여와 이뇨제의 증량 등으로 인해 신기능이 저하할 수 있으므로 혈중 요소질소와 크레아티닌의 농도를 규칙적으로 확인하고 소염진통제등(NSAIDs)은 복용하지 않도록 해야 한다.

베타 차단제 투여중 심부전이 악화된 환자는 1) 이뇨제나 안지오텐신 전환효소 억제제의 용량을 증량하여 수분의 저류를 조절하고 가급적 베타 차단제의 용량을 줄이지는 않는다. 다만 베타 차단제의 증량은 당분간 미루도록 하며 일시적으로 베타 차단제의 용량을 감량할 수는 있다. 2) 이뇨제나 안지오텐신 전환효소 억제제를 증량하여도 반응하지 않는 수분의 저류가 발생하는 경우는 간헐적으로 mirlinone과 같은 강심제를 정맥으로 투여하거나 혈관확장제(nitroprusside, nitroglycerine)를 정맥투여 한다. 이 경우에도 베타 차단제는 중단하는 것 보다는 좌심실기능이 호전되기까지 같이 투여하도록 하며 환자의 상태가 악화하거나 호전되지 않을 시에는 서서히 소량씩 감량하거나 중단하도록 한다. 3) 환자가 심인성 속에 빠진 경우에는 베타 차단제의 투여를 즉시 중단하고 강심제를 투여한다. 일반적인 원칙으로 안지오텐신 전환효소 억제제를 사용할 수 있는 상황이라면 베타 차단제 역시 투여가 가능하고 환자의 혈액학적 상태가 불안정하여 안지오텐신 전환효소 억제제의 사용이 어려울 정도면 베타 차단제 역시 중단해야 한다.(표 3)

이전까지 NYHA class IV에 해당하는 환자들에 대해서는 베타 차단제를 사용하지 않을 것을 권유하였다. 그러나 최근에 발표된 COPERNICUS trial에서는 NYHA class IV에 해당하는 중증의 심부전 환자에서 상태가 안정되고 3일 이후부터 베타 차단제인 carvedilol을 투여하였을 때 생존율의 의미 있는 개선 효과를 보였다<sup>9)</sup>. 하지만 또 다른 베타 차단제인 bucindolol은 의미 있는 결과를 얻지 못하였다<sup>10)</sup>.

정상 동율동을 가진 만성 심부전환자에게 있어 digitalis의 효과는 많은 논란이 있어왔다. 최근에 발표된 DIG (Digitalis Investigation Group) 연구는 이전에 digoxin을 사용한 경험이 없는 정상 동율동의 심부전환자 6,800명을 대상으로 digoxin 투여군과 위약군으로 나누어 평균 37개월간 전향적으로 관찰함으로써, 그 동안 논란의 여지가 많았던 정상 동율동을 보이는 울혈성 심부전환자에서 digitalis 투여의 의의에 대해 답변을 제시하였다<sup>11)</sup>. 이 연구의 결과에 의하면 digoxin 투여군이 위약군에 비해 심부전의 악화로 인한 입원의 위험률은 28%가 감소하였으나 두 군간에 사망률은 차이를 보이지 않았다. 즉, digoxin은 환자의 사망률에는 영향을 주지 못하지만 증상의 악화는 막을 수 있으며 이뇨제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 베타 차단제를 사용하더라도 증상의 호전을 보이지 않는 중증의 심부전환자와, 좌심실 확장과 좌심방압력이 상승된 환자에게 투여시 증상을 호진시킬 수 있을 것으로 여겨진다. digitalis는 이뇨제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 베타차단제를 투여하였음에도 불구하고 증상을 호소하는 환자에게 사용할 수 있으며, 심방세동에 의한 빠른 심박수를 보이는 환자의 경우 도움이 된다.

만성 심부전 환자의 치료에 있어 안지오텐신 수용체 차단제는 bradykinin의 축적에 의한 기침, 맥관부종과 같은 부작용이 적어 환자의 약물 순응도를 높일 수 있고 chymase와 같은 converting enzyme를 거치지 않는 대체경로에 의해 생성되는 angiotensin II의 작용을 차단할 수 있는 것으로 생각되었다. angiotensin II 수용체는 AT1과 AT2의 두 종류가 있는 것으로 알려졌고 이 중 AT1 수용체는 심근의 비후 및 심실 재구조, 심근세포의 고사를 촉진하여 심부전의 진행과 관련이 있고 AT2 수용체는 AT1 수용체와 반대의 기능을 하는 것으로 밝혀졌다. 현재 임상에서 사용되는 losartan을 비롯한 안지오텐신 수용체 차단제는 이 중 AT1 수용체만을 차단함으로써 상대적으로 angiotensin에 의한 AT2 수용체의 기능이 강화되어 보다 유리하게 작용할 것으로 기대된다. 그러나 이러한 안지오텐신 수용체 차단제의 효과가 안지오텐신 전환효소 억제제에 비해 그다지 크지 않을 것이라는 견해들도 있다. 안지오텐신 전환효소 억제제의 긍정적인 효과가 안지오텐신의 생성억제만이 관련이 있는 것이 아니며 축적된 bradykinin에 의한 혈관확장성 prostaglandin, nitric oxide 등의 생성과 관련이 있고, 반

대로 부작용의 발생에 bradykinin의 축적만이 관여하는 것이 아니라 안지오텐신의 생성의 억제에 관련이 있다는 결과들을 들고 있다

심부전환자를 대상으로 한 안지오텐신 수용체 차단제의 효과에 대한 임상연구로 ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly)가 있으며 losartan 투여군에서 32%의 심부전으로 인한 입원률의 감소와 46% ( $p<0.04$ )의 사망률의 감소를 나타냈다<sup>12)</sup>. 신장기능의 저하는 두 군간에 차이가 없었고 부작용의 발현으로 인한 투약의 중단은 captopril 투여군에서 유의하게 많았다. 그러나 ELITE가 처음부터 사망률을 비교하고자 계획된 연구가 아니라는 점과 사망환자의 수가 사망률을 비교하기에는 너무 적어 이 연구의 결과를 그대로 받아들이기는 무리가 있었다. 이러한 결과를 근거로 ELITE-II는 처음부터 losartan과 captopril의 사망률 및 유병률에 미치는 영향을 비교하기 위해 계획되었으나 결국 losartan이 captopril에 비해 더 우수하다는 결론을 내리지는 못했다. 다만 losartan 투여군에서 부작용에 의한 약물 중단의 예가 적은 것으로 나타났다<sup>13)</sup>.

Val-HEFT trial은 또 다른 안지오텐신 수용체 차단제인 valsartan의 효과에 대한 연구로 기존의 안지오텐신 전환효소 억제제와 베타 차단제를 포함하는 치료에 valsartan을 포함하였을 때의 효과를 비교하였다. 역시 valsartan에 의한 생존률의 감소 효과는 나타나지 않았으나 심부전 등으로 인한 입원률은 유의하게 낮출 수 있는 것으로 나타났다<sup>14)</sup>. 이 연구에서 주목할 점은 안지오텐신 전환효소 억제제와 베타 차단제를 모두 투여한 군에서 오히려 예후가 나빠지는 경향을 보여 심장의 주요 대상성 기전을 모두 차단하는 것이 그다지 바람직하지 않을 결과를 초래할 수도 있을 것으로 추론해 볼 수 있다.

현재 만성 심부전환자의 치료에 있어 안지오텐신 수용체 차단제의 효과에 대해서는 보다 많은 대규모 임상 연구를 필요로 하며 현재까지의 연구결과로써 안지오텐신 수용체 차단제가 안지오텐신 전환효소 억제제와 함께 안전하게 사용할 수 있는 약제의 하나이며 부작용으로 인해 안지오텐신 전환효소 억제제를 사용할 수 없는 환자들이 가장 적절한 투여적응증이 된다. 처음부터 안지오텐신 전환효소 억제제 대신에 안지오텐신 수용체 차단제를 투여하는 것보다는 안지오텐신 전환효소 억제제에 의한 부작용이 나타나기까지는 안지오텐신 전환효소 억제제의 사용을 유지하는 것이 좋을 것으로 생각

된다. 그러나 최근 CHARM-Add trial에 의하면 심부전 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제 투여 환자에게 안지오텐신 수용체 차단제인 candesartan을 추가했을 때 사망률과 입원율을 15%정도 감소시켰다는 결과를 보고하였다<sup>15)</sup>. 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제를 함께 투여했을 때의 효과는 향후 좀더 많은 연구가 필요하겠다.

RALES Mortality Trial (RALES III)은 1,663명의 NYHA class III 내지 IV에 해당하는 증상이 있거나 예전에 경험하였던 중증의 심부전 환자를 대상으로 기존의 치료에 spironolactone을 추가하여 위약군과 비교하였고 추적도중 spironolactone 투여군에서 전체 사망률은 29%, 순환기계 원인에 의한 사망은 31%, 심부전의 악화에 의한 입원은 36%의 감소하였다<sup>16)</sup>. 연구자들은 안지오텐신 전환효소 억제제나 anigiotensin II 수용체 차단제가 소위 aldosterone "escape"에 의해 renin-angiotensin aldosterone system을 지속적으로 억제할 수 없는 것으로 알려져 있다. 이는 안지오텐신 전환효소 억제제 등의 사용에도 불구하고 많은 울혈성 심부전 환자의 심부전이 진행하고 결국 사망하게 되는 것과 관련이 있을 것으로 추정하였다. 이를 근거로 NYHA class III 내지 IV의 증상이 동반되거나 경험하였던 환자에서 이뇨제 효과가 아닌 aldosterone 수용체 차단제로서 소량 spironolactone의 투여를 권하고 있다.

#### 4. 약물치료를 잘 반응하지 않는 심부전(stage D)

대부분의 심부전 환자들이 약물 및 비약물치료에 의해 증상이 호전되어 일상생활을 수행하는데 반해 일부의 경우는 적절한 약물요법을 시행함에도 불구하고 약물요법에 잘 반응하지 않거나 빠른 시간내에 증상의 악화를 반복하게 된다. 대부분 안정 시에도 호흡곤란 등의 증상을 호소하며 아주 가벼운 활동에도 악화하여 일상생활을 해나갈 수 없다.

이러한 환자들의 경우 불응성 심부전(refractory heart failure)이라고 한다. 하지만 이러한 진단을 내리기 전에 심부전의 진단이 정확한지 확인해야 하고 심부전의 악화와 관련된 다른 요소가 있는가를 확인하는 것이 필요하다.

수분 저류를 해결하기 위해 이뇨제의 용량을 점차 늘리고 추가로 다른 약리작용을 갖는 이뇨제를 병용할 수



**Table 4-1. Chronic heart failure-choice of pharmacologic therapy**

LV systolic dysfunction	ACE inhibitor	Diuretics	$\beta$ -blocker	Aldosterone antagonist
Asymptomatic LV dysfunction	Indicated	Not indicated	Post MI	Not indicated
Symptomatic HF (NYHA II)	Indicated	Indicated, if fluid retention	Indicated	Not indicated
Worsening HF (NYHA III-IV)	Indicated	Indicated, combination of diuretics	Indicated (under specialist care)	Indicated
End-stage (NYHAIV)	Indicated	Indicated, combination of diuretics	Indicated (under specialist care)	Indicated

**Table 4-2. Chronic heart failure-choice of pharmacologic therapy**

LV systolic dysfunction	Angiotensin II receptor antagonists	Cardiac glycosides	Vasodilator (hydralazine/ISDN)
Asymptomatic dysfunction	Not indicated	With AF	Not indicated
Symptomatic HF (NYHA II)	If ACE inhibitors are not tolerated and not on beta-blockade	(a) when AF (b) when improved from more severe HF in sinus rhythm	If ACE inhibitors and angiotensin II antagonists are not tolerated
Worsening HF (NYHA III-IV)	If ACE inhibitors are not tolerated and not on beta-blockade	Indicated	If ACE inhibitors and angiotensin II antagonists are not tolerated
End-stage (NYHAIV)	If ACE inhibitors are not tolerated and not on beta-blockade	Indicated	If ACE inhibitors and angiotensin II antagonists are not tolerated

LV, left ventricular; HF, heart failure; ACE, angiotensin converting enzyme; AF, atrial fibrillation

있다. Dopamine이나 dobutamine과 같이 심혈류를 증가시키는 약제와 함께 이뇨제를 정맥으로 투여하는 것이 효과적인 소변의 배설을 유도할 수도 있다. 그러나 이런 경우 대개 혈중 요소질소, 크레티닌의 상승을 동반하게 되고 안지오텐신 전환효소 억제제를 투여하고 있는 환자에서 이런 현상은 더 뚜렷하게 나타난다. 약간의 신기능저하로 인해 약물의 용량을 줄일 필요는 없지만 신기능이 급격하게 저하되고 이뇨제에도 반응을 보이지 않게 되면 한외여과(ultrafiltration)나 혈액투석이 효과적일 수 있다.

무작위 임상연구를 토대로 이 병기의 심부전 환자들

에서도 안지오텐신 전환효소 억제제나 베타 차단제를 큰 차이 없이 사용할 수는 있는 것으로 알려졌다. 그러나 신경체액성 대상기전(neurohumoral compensatory mechanism)이 이들의 순환기계 항상성을 유지하는 중요한 수단이므로 이를 차단하는 것이 환자의 신장기능이나 혈압에 중대한 영향을 미칠 수 있다. 결국 이러한 약물들을 투여하기 위해서는 경험이 풍부한 의사에 의해 아주 조심스럽게 투여하는 것이 필요하다. 수축기 혈압이 80 mmHg 미만이고 저관류(hypoperfusion)의 소견을 보인다면 안지오텐신 전환효소 억제제나 베타 차단제를 투여하지 않는다.

한편 phosphodiesterase inhibitor와 같은 심근 수축력 강화제의 사용을 고려해볼 수 있다. 하지만 현재까지 대부분의 연구에서 심근 수축력 강화제의 지속적인 투여는 환자의 사망률을 오히려 증가시키는 것으로 나타났다. 심근 수축력 강화제는 기존의 치료에 반응을 보이지 않는 중증의 심부전 환자에서 단기간 치료 목적으로 사용할 수는 있지만 장기간 사용은 통상적인 치료목적으로는 금기이다. 다만 환자가 일상 생활을 전혀 누릴 수 없을 정도로 증상이 심하고 계속적인 입원을 필요로 할 경우는 생존률을 높이는 것에 앞서 삶의 질을 향상시키는 것이 더 중요한 치료 목표가 될 수 있으므로 투여를 고려해 볼 수 있다.

## 결 론

지금까지 논의된 심부전의 병기 내지는 증상 및 좌심실부전의 중등도에 따른 약물요법을 표 4-1, 4-2에 정리하였다.

이들 기본적인 약물 외에도 vasopeptidase inhibitor (omapatrilat)이나 tumor necrosis factor antagonist (etanercept, infliximab), endothelin antagonist, natriuretic peptide 등이 개발되어 몇몇 임상 연구를 통해 심부전 환자의 치료에 효과가 있는 것으로 보고하고 있지만 아직 더 많은 임상연구가 필요한 실정이다. 최근 발표된 OVERTURE결과에서 vasopeptidase inhibitor (omapatrilat)가 안지오텐신 전환효소 억제제보다 생존율을 개선시키지 못하였고, ENABLE결과에서도 endothelin antagonist (bosentan)역시 생존율의 개선효과가 없었다.

환자를 정확하게 평가하고 대규모 임상 연구를 통해 효과가 증명된 기본적인 약물들의 적응증을 숙지하여 투여하는 것이 가장 적절한 심부전 환자의 약물치료로 생각된다.

다음은 증례들을 통해 1차 진료의들에게 필요한 심부전 환자 치료의 실제에 대해 검토해보고자 한다.

### 증례 1

52세 남자 환자로 1달 전 직장에서 실시한 정기 건강검진상 혈압이 높고 고지혈증이 있다는 얘기를 듣고 내원하였다. 자각 증상은 없었으며 과거병력에 특이 소견은 없었다. 가족력으로 부모님 모두 고혈압병력이 있었

다. 환자는 하루 한 갑의 담배를 30년간 피워왔으며 일주일에 두 세번 소주 1~2병 정도를 마신다고 했다. 운동은 거의 하지 않으며 사무실에서 근무하는 관리직의 직장인이었다. 키 165 cm에 체중 85 kg이었고 혈압은 160/100 mmHg, 맥박수는 분당 85회로 규칙적이었다. 심잡음이나 폐의 수포음 등은 들리지 않았으며 일반적인 진찰소견에서도 이상 소견은 없었다. 정기검사 결과 중 혈액검사, 소변검사, 혈청 전해질 검사, 신기능, 간기능 검사와 혈당치는 정상이었다. 총콜레스테롤과 중성지방, 고밀도지방 및 저밀도지방이 각각 268, 140, 38, 202 mg/dl였다. 흉부 방사선 검사와 심전도에서도 특이 사항은 없었다.

### • 환자의 병기는?

위의 정보만을 종합해 볼 때, 고혈압과 고지혈증 환자로 환자의 병기는 stage A (좌심기능 부전 발생의 고위험군)이다. 새로운 심부전 치료지침에 의하면, '심부전 관련 증상이나 증후를 보인 적이 없으며 심박, 심근 또는 심장 판막의 구조적, 기능적 이상이 없더라도 심부전 발생과 연관이 많은 조건을 갖춘 고위험군'에서 고혈압에 해당한다. 심부전 발생의 위험 인자들을 초기에 제어함으로써 심부전의 발생을 줄일수 있는 최초의 단계인 것이다(표 2).

### • 문진과 진찰

음주량, 사용중인 약물등에 대해서도 질문하고 결핵 조직질환이나 감염 여부, 갑상선 기능 항진/저하증, 갈색세포종(pheochromocytoma) 등에 대해서 문진과 진찰을 병행해야 한다. 경정맥의 확장이나 S3 심음의 유무등 심부전 관련 증후에 대해서 주의 깊게 관찰한다. 동맥경화 질환이나, 원인 불명의 급사, 전도계 장애와 근골격 질환의 가족력에 대해서도 확인한다(표 5).

### • 검사

심부전의 유발 혹은 악화인자를 찾는 데 도움이 될 수 있다. 혈액검사, 소변검사, 혈청 전해질(칼슘과 마그네슘 포함), 혈중 지질, 신장기능, 간기능 검사, 흉부 방사선검사, 심전도, 갑상선 기능 검사 등을 기본적으로 시행한다. 특히 갑상선 기능의 이상(항진증/저하증)은 심부전의 직간접적인 원인이 될 수 있으므로 꼭 시행하도록 한다.

**Table 5. 심부전의 원인 및 악화요인**

<b>원인 질환</b>
허혈성 심장질환 : 관상동맥 질환
비허혈성 심장질환 : 원인이 있는 경우 - 고혈압, 판막질환, 알코올, 심근염, 선천성 심장질환
원인 미상 - 특발성 확장성 심근증
<b>악화 요인</b>
1. 식이 및 약물 치료의 소홀
2. 부정맥
3. 심근 허혈 또는 경색
4. 전신 감염
5. 폐동맥 색전증
6. 육체적, 정서적, 환경적 스트레스
7. 심장 감염, 염증
8. 비관련 질환의 발병 : 신부전, 수혈
9. 심근 기능 억제제 또는 염분저류 약제 : 베타 차단제, 칼슘 통로 차단제, 항암제, 비스테로이드성 소염제, 스테로이드, 에스트로겐 등
10. 심독성 물질 : 알코올, 코카인 등
11. 고박출량 상태 : 임신, 빈혈 등
12. 이차성 심질환의 발병 : 무증상 고혈압 좌심비후 환자에서의 심근경색, 무증상 승모판 역류 환자에서의 심내막염 등

상기 환자의 경우, 건강검진의 결과에 갑상선 기능 검사가 빠져있었으므로 추가로 시행하였으며 정상이었다.

• 이 환자에서 심장 초음파 검사를 시행할 것인가?

결론부터 얘기하자면 아니다. 심근증의 가족력이 뚜렷하거나 심독성 물질을 투여받고 있었던 경우를 제외하곤, 심부전의 증상이나 증후가 없거나 심장구조의 질환이 있다는 증거가 없는 상태에서 일상적으로 좌심기능 부전여부를 확인하기 위한 심장 초음파검사는 권장하지 않는다.

• 관리?

Stage A의 경우, 위험인자의 조절이 주된 목표이다. 즉, 고혈압, 고지혈증의 조절, 심부전의 위험을 증가시킬 수 있는 생활습관(흡연, 과음, 및 미확인 약제 사용)의 개선 등이다. 또한, 동맥경화 질환의 병력이 있거나, 당뇨 또는 고혈압이 있으면서 심혈관계 위험인자를 갖고 있는 환자에게는 안지오텐신 전환효소 억제제를 사용하도록 권장한다. 상심실성 빈맥이 있을 경우 심실반응 횟수를 조절해야 하며, 갑상선 질환의 경우에도 적절히 치

료해야 한다. 기본적인 치료와 함께 주기적으로 심부전의 증상이나 증후가 나타나는 지 검진할 것을 권장한다. 정기적인 운동이나 음식 내 염분의 제한 자체가 stage A의 환자들에게 심부전의 발생 위험을 낮춘다는 증거는 없으며 다른 건강상 이득과 함께 전반적인 신체 호전감을 고양시킬 수는 있다.

이 환자에게는 고지혈증 및 고혈압의 조절을 위해 statin 계열 약제와 함께 안지오텐신 전환효소 억제제를 처방하였다. 또한, 금연과 음주의 양과 횟수를 줄일 것을 권하였으며 적절한 음식조절과 정기적인 운동으로 체중을 줄이고 정기적인 외래 방문 진찰을 권하였다.(그림 2)

**증 례 2**

55세의 자영 건축업에 종사하는 남자로서 하루 전부터 발생한 오른쪽 엄지 발가락 근위부 관절의 통증과 발적을 주소로 내원하였다. 환자는 과거 '통풍' 진단을 받고 몇 차례 치료 받은 과거력이 있었다. 하루 반 갑에서 한 갑 정도 흡연을 하고 있었으며 음주는 거의 하지 않는 편이었다. 과거병력에 3개월 전 흉통으로 다른 도시

에서 대학병원에 며칠간 입원한 적이 있으나 퇴원 한달 후 인근으로 이사오면서 더 이상 병원을 다닌 적이 없다고 했다. 과거 입원했던 병원에 알아본 결과 환자는 당시 급성 심근경색증으로 내원하여 성공적으로 좌전하행지의 재개통술을 받고 퇴원하였으나 이후 한두 차례만 내원했을 뿐이라고 했다. 퇴원 당시의 약물은 aspirin 100 mg/day, atenolol 50 mg/day, enalapril 10 mg/day, simvastatin 40 mg/day 였으며 심장초음파 소견은 좌심실 전벽의 경미한 국소운동 장애가 있었으나 전체적인 좌심실 구혈율은 낮은 정상이었다고 한다. 그 외 다른 질병력이나 가족력상 특이사항은 없었다. 환자는 흉통이나 호흡곤란등의 증상은 없었으며 전신상태는 양호해 보였다. 혈압은 150/100 mmHg, 심박수는 분당 80회로 규칙적이었고 심음과 폐음은 청진상 이상소견 없었다. 검사실 소견에서 요산치가 10.5 mg/dl 로 증가되어 있었고, 총콜레스테롤 280 mg/dl, 중성지방 210 mg/dl, 고밀도 지질 57 mg/dl, 저밀도 지질 181 mg/dl였다. 그 외에는 혈액검사, 화학검사, 갑상선 기능검사, 소변검사서 이상 소견 없었고 심전도상 V1~3 에서 Q 파를 보였으며 흉부 방사선 검사는 정상이었다.

#### • 환자의 병기는?

환자는 과거 심근경색증을 앓은 고혈압과 고지혈증환자로 Stage B (무증상의 좌심실 기능부전 환자군)에 속하였다. 즉, '심장의 구조적 이상이 있지만 증상이 발현된 적이 없는 환자'에 속하는 것이다. 대표적인 경우로서 1) 현재 급성 심근경색이 발현한 환자, 2) 과거 심근경색을 앓았으나 좌심실 기능이 보존되어 있는 환자, 3) 무증상의 만성적인 좌심실 기능부전 환자, 4) 중증의 판막질환을 가지고 있으나 증상이 없는 환자 등의 네 가지 경우가 대부분을 차지하고 각각의 경우에 따라 치료방침을 나누어 생각할 수 있다.

#### • 관리는?

이 단계에서는 심장에 대한 추가손상의 위험을 막고 좌심실 기능 악화의 진행을 억제함으로써 심부전의 발생을 막는 것이 주된 치료 목표이다. 즉, 증례 1과 같은 stage A 환자에 대한 주요 치료지침을 따르면서 아울러 추가적인 조치가 필요한 것이다. '과거 심근 경색을 앓았으나 좌심실 기능이 보존되어 있는 환자'의 경우는 고혈압과 고지혈증 같은 위험인자의 조절이 특히 유용하며

반드시 안지오텐신 전환효소 억제제와 베타 차단제를 사용하여야 한다. 이 두 약제는 허혈성 심근 손상 수일 내지 수주 후부터 투여를 시작하더라도 생존율의 개선 및 심부전의 발생을 억제할 수 있기 때문이다. 더욱이 안지오텐신 전환효소 억제제는 심근경색 수 개월 또는 수 년 후부터 투여하더라도 주요한 심장사건의 위험을 줄일 수 있다고 알려져 있다. '무증상의 만성적인 좌심실 기능부전 환자'의 경우는 허혈성이든 비허혈성이든 안지오텐신 전환효소 억제제의 장기적인 사용이 증상의 발현을 늦추고 심부전에 의한 사망 및 입원을 낮출 수 있으므로 투여하여야 하며 베타 차단제도 유용하다. 이 단계에서는 전술한 바와 같이 심부전의 진행을 예방하는 것이 치료 목표이므로 디곡신의 사용은 옳지 않다. 디곡신은 증상을 동반한 심부전에서 증상의 개선을 목표로 사용할 수 있으나 질환의 진행 억제에는 거의 효과가 없기 때문이다. 본 증례의 환자는 인근 종합병원에 심장초음파검사를 의뢰하여 좌심실의 재구도로 인한 확장소견과 이전보다 감소한 좌심실 구혈율을 확인 하였다. 따라서, 이 환자에게는 aspirin 100 mg/day, atenolol 50 mg/day, enalapril 10 mg/day, simvastatin 20 mg/day 을 처방하고 환자와 보호자에게 생활습관의 개선 권고와 함께 병에 대해 자세하게 설명해줌으로써 적극적으로 치료하도록 권장하였다. 그 외에 통풍에 대해서는 염분 저류를 유발할 수 있는 비스테로이드성 소염제의 사용 대신 colchicine을 급성기에 투여하도록 권장하였고, allopurinol을 추가 처방하였다.

#### 증 례 3

3주 전 인근 대학병원에 입원하여 '특발성 확장성 심근증'으로 진단 받았으나 추가적인 외래 방문과 투약 없이 지내던 64세 여자 환자가 일주일 전부터 호흡곤란과 피로감이 점차 진행되어 내원하였다. 다리부종이 심해졌고 체중이 1~2주 사이 3~4 kg 증가하고 흉통은 없었으며 기침이 자주 난다고 했다. 환자의 경정맥은 확장되어 있었고, 제 3심음이 들렸으며 양폐야 하부에서 수포음이 청진되었다. 다리에는 함입부종이 있었고 손발은 차가웠다. 혈압은 115/70 mmHg, 심박수는 분당 98회로 규칙적이었다. 대학병원에서 퇴원시 받아온 소견서에 의하면, 심초음파상 좌심실이 확장되었고 전반적인 수축력의 감소로 구혈율 23%이었다. 허혈성 심장질환의 배제를 위

해 시행했던 관상동맥 조영술은 정상 소견이었다. 음주와 흡연력은 없었고 기타 과거병력 및 약물 복용력의 특이 사항은 없었다. 검사실 결과들은 정상 범주였으나 흉부 방사선 검사에선 심비대와 양폐야의 부종 소견과 함께 Kerley's B lines 이 관찰되었다.

#### • 환자의 병기는?

확장성 심근증환자로 심부전 증상을 동반하여 stage C (증상이 동반된 좌심실부전 환자)이다. '현재 심부전에 의한 증상이 있거나 과거 증상이 있었던 환자'로서 '좌심실의 수축기능 저하에 의한 호흡곤란 또는 피로감이 있거나, 이전의 심부전 증상에 대해 현재 치료중인 무증상의 환자'에 해당하는 것이다.

### 문진과 진찰

심부전의 원인 혹은 악화인자를 찾아 교정하거나 개선하기 위한 노력을 기울여야 한다. 많은 환자들에서 심부전의 원인을 찾기 어렵거나 찾더라도 그 자체를 교정하기 곤란한 경우가 있지만, 일부 좌심실 기능부전의 경우 가역적이며 치료가 가능한 경우도 있으므로 반드시 주의할 것을 기울여야 한다. 아울러 악화인자를 찾고자 노력해야 한다(표 5).

#### • 관리는?

치료의 목표는 증상을 줄이고 기능적 상태를 개선시키는 것과 함께 질환의 진행을 늦추고 사망의 위험을 낮추는 것이다. Stage A에서 제시했던 기본적인 관리지침과 함께 두 가지 측면에서의 약물적 접근이 필요하다. 즉, 1) 증상의 호전을 위한 혈액학적인 치료 : 이뇨제, 디곡신 등, 2) 질환의 진행 억제제를 위한 신경호르몬계 차단제투여 : 안지오텐신 전환효소 억제제, 베타 차단제 등이다.

### 약물요법

#### 1. 이뇨제

수분 저류(하지부종, 간비대, 늑막삼출 및 폐울혈 등)의 소견을 보이는 환자들은 반드시 이뇨제를 투여토록 하며 안정시 정상 체액량 (체중)을 유지하는 것이 중요하다. 따라서, 환자에게도 매일 자신의 체중을 점검하고

Table 6. 만성 심부전에서 흔히 치료에 이용되는 이뇨제

성분명	시작 용량 (1일)	하루 최대용량
Furosemide	20~40 mg, 1~2회	400 mg
Torsemide	10~20 mg, 1~2회	200 mg
Bumetanide	0.5~1 mg, 1~2회	10 mg

1~1.5 kg 이상 증가하는 경우 담당의사와 상의하도록 권장한다. 체중이 증가할 때 이뇨제를 증량하는 것이 중요함을 알리고 너무 짜지 않게 먹을 것과 수분 저류를 유발할 수 있는 비스테로이드성 소염제를 피할 것을 교육시킨다. 대개 심부전에서의 이뇨제 사용은 헨레고리에 작용하는 furosemide, bumetanide, torsemide 등이 적합하며 thiazide의 경우도 경증의 심부전인 경우나 고혈압이 동반된 경우 혹은 헨레고리 작용 이뇨제 만으로 효과가 없을 때 2차적으로 사용할 수 있다. 외래에서 소량으로 시작해 소변량이 증가하거나 하루에 0.5~1 kg의 체중이 감량될 때까지 증량하여 유지한다. 궁극적으로는 경정맥의 확장이 정상화 되거나 하지의 부종 및 폐울혈 등과 같은 수분 저류의 신체적 증후가 없어지는 것을 목표로 한다(표 6).

#### 2. 안지오텐신 전환효소 억제제

안지오텐신 전환효소 억제제는 일부 환자에게선 사용 후 첫 48시간 내부터 증상의 개선을 보이기도 하지만 대개의 경우 수주에서 수개월은 지나야 증상의 호전이 뚜렷해진다. 따라서 이뇨제의 사용으로 단시간 안에 호흡곤란 등의 자각 증상이 현저히 호전된 경우, 환자 자신이나 의사 모두 기저질환의 교정이나 악화요인을 찾아 제거하는 데 소홀해질 수 있다.

안지오텐신 전환효소 억제제 사용의 금기로는 과거 이 약제의 사용으로 인한 치명적인 부작용(혈관부종, 무뇨성 신부전)을 경험했거나 임신한 경우이다. 또한, 수축기 혈압이 80 mmHg 보다 낮은 저혈압이나 혈청 크레아티닌이 > 3 mg/dl 인 경우, 양측 신동맥의 협착 또는 혈청 칼륨이 > 5.5 mmol/L 인 경우 세심한 유의를 요한다. 처음엔 아주 적은 용량으로 시작하여 1~2 주 내에 신기능과 혈청 칼륨치를 확인하고 이후에도 주기적으로 검사를 시행하면서 서서히 증량하여 가급적 최대 용량까지 올린다. 체내 수분의 과다는 안지오텐신 전환효소 억

**Table 7. 만성 심부전에서 흔히 치료에 이용되는 안지오텐신 전환효소 억제제**

성분명	시작 용량 (1일)	하루 최대용량
Captopril	6.25 mg, 3회	50 mg, 3회
Enalapril	2.5 mg, 2회	10~20 mg, 2회
Fosinopril	5~10 mg, 1회	40 mg, 1회
Lisinopril	2.5~5.0 mg, 1회	20~40 mg, 1회
Quinapril	10 mg, 2회	40 mg, 2회
Ramipril	1.25~2.5 mg, 1회	10 mg, 1회

제제의 약효를 반감시킬 수 있고, 수분의 부족은 이 약제의 부작용을 악화시킬 수 있으므로 약제의 투여전이나 투여기간 동안 이뇨제의 용량 조절과 함께 염분과 수분 섭취의 균형을 적절히 맞춰야 한다. 부작용은 저혈압, 신기능 악화, 고칼륨혈증, 기침, 혈관부종 등이 있다. 혈관부종은 약제를 복용하는 환자의 1% 미만에서 발생할 수 있으며, 생길 경우엔 치명적일 수 있으므로 과거력이 있는 환자엔 안지오텐신 전환효소 억제제를 사용하지 않는다. 그러나 나머지 부작용의 경우, 대부분 경과를 지켜보면서 계속 사용할 수 있다(표 7).

### 3. 베타 차단제

베타 차단제는 장기적으로 심부전의 증상을 줄이고 전신 상태를 호전시키며 안지오텐신 전환효소 억제제와 같이 사망 또는 입원의 위험을 줄일 수 있으므로 금기가 없는 한 모든 안정상태의 심부전 환자에게 지속적으로 투여하는 것이 원칙이다. 더욱이 레닌-안지오텐신계와 교감신경계는 상호 보완적인 활성화를 보이므로 안지오텐신 전환효소 억제제와 동시에 사용시 두 약제는 상가작용으로 보다 효과적일 수 있다. 베타 차단제를 심부전환자에게 투여할 때는 원인 질환이 확장성 심근증, 허혈성 심근증 및 고혈압성 심근증 등에 해당하며 판막질환이나 급성 심근염등에 의한 좌심실 기능부전에는 투여해서는 안 된다. 또한 증상이 안정된 경우에 투여해야 한다는 것은 수분저류가 없이 체중이 일정하게 유지되고 약물투여의 종류나 용량에 변화가 없는 것을 뜻한다. 그러므로 베타 차단제의 사용은 외래에서 투여하게 된다. 초기 투여시 매우 소량(목표 용량의 1/8~1/16)으로 시작하여 1~2주 마다 목표용량에 도달

**Table 8. 만성 심부전에서 흔히 치료에 이용되는 베타 차단제**

성분명	시작 용량 (1일)	하루 최대용량
Bisoprolol	1.25 mg, 1회	10 mg, 1회
Carvedilol	3.125 mg, 2회	20 mg, 2회 (50 mg bid; >85 kg)
Metoprolol succinate 서방형	12.5~25 mg, 1회	200 mg, 1회

할 때까지 매번 배로 늘려가도록 하다(표 8). 대개 환자가 불편을 느끼는 때는 저용량 투여시기(2~3회 증량 후)이며 일단 투여량이 늘어난 뒤에는 두 배로 증량을 하여도 별다른 차이를 느끼지 못한다. 또한 베타 차단제 투여후의 좌심실 기능의 호전과 생존률의 증가는 유지 용량과 관련 있으므로 최대한 목표용량까지 증량한 뒤 이를 유지하는 것이 중요하다. 따라서 매일 체중을 확인하는 과정에서 안정시에 비해 1~1.5 kg 증가하는 경우 베타 차단제를 중단하는 것보다 이뇨제를 증량하면서 베타 차단제는 계속 유지하는 것이 좋다. 단, 만성 기관지 질환이나 천식, 증상을 동반한 서맥, 고도의 방실 차단이 있는 경우에는 금기이며 증상이 없더라도 심박수가 분당 50~60회 이하인 경우 주의를 요한다. 방문할 때마다 혈압과 맥박을 측정하고, 용량을 증량하던 중에 수축기 혈압이 80 mmHg 이하이거나 심박수가 분당 45회 이하인 경우 1시간 뒤에 다시 측정해서 저혈압 또는 서맥이 계속되면 증량하지 않는다.

### 4. 디곡신

디곡신은 경증내지 중증도의 증상을 동반한 심부전의 경우 기저 심장율동(동율동 또는 심방세동)이나 심부전의 원인(허혈성 또는 비허혈성) 혹은 병합치료(안지오텐신 전환효소 억제제 사용 혹은 비사용)에 관계없이 증상과 삶의 질, 운동능력을 개선할 수 있지만 생존률 향상에는 효과가 없다. 좌심실이 확장되고 구혈율이 감소하고 좌심방압이 증가한 경우에는 이뇨제, 안지오텐신 전환효소 억제제와 병용하여 증상의 개선을 목적으로 사용할 수 있다. 시작할 때 부하용량의 투여는 필요 없으며 하루에 0.125~0.25 mg 으로 유지한다.

## 5. 알도스테론 길항제

알도스테론은 angiotensin II와는 독립적으로 심장에 악영향을 끼칠 수 있다고 알려져 있으나 안지오텐신 전환효소 억제제 혹은 안지오텐신 수용체 차단제가 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 최종산물인 알도스테론을 지속적으로 억제하는 지는 확실치 않다. 대규모 임상시험(RALES III)에서 중증의 심부전 환자에게 기존 심부전 치료에 저용량의 알도스테론 길항제를 추가로 사용했을 때 사망과 입원의 위험을 줄였다고 알려졌다. 고관습증이나 신장기능이 저하되지 않은 경우에는 규칙적인 검사를 하면서 NYHA IV의 중증 심부전 환자에게 이뇨제효과가 아닌 용량으로 하루 25 mg 정도 투여한다.

## 6. 안지오텐신 수용체 차단제

혈관부종이나 조절되지 않는 마른 기침으로 안지오텐신 전환효소 억제제를 사용할 수 없을 경우에 대신 투여할 수 있다. 최근 임상연구에서 안지오텐신 전환효소 억제제에 안지오텐신 수용체 차단제를 추가했을 때 사망률과 입원율을 감소시킨 결과를 보고하고 있다. 또한 CHARM연구에서는 베타 차단제까지 함께 투여한 경우에도 효과가 있음을 보고하였다. 그러나 아직 더 많은 임상연구 결과를 기다려봐야 할 것으로 생각된다.

## 7. Hydralazine과 Isosorbide Dinitrate

말초혈관 확장제로서의 역할 뿐 아니라 유전자 및 분자생화학적 기전에 의해 심부전의 재구도를 막고 따라서 심부전의 진행을 억제할 수 있을 것으로 알려져 있다. 그러나 자료가 충분치 않고 부작용이 흔해서(두통, 소화기 장애) 저혈압이나 신기능 부전으로 안지오텐신 전환효소 억제제 를 사용할 수 없는 경우에 한해서 기존의 심부전 치료제와 함께 사용할 수 있다.

## 8. 피해야 할 약물

항부정맥제는 심기능을 저하시키거나 오히려 또다른 부정맥을 유발할 가능성이 있으므로 피해야 한다. Amiodarone은 사망률을 높이지 않는 예외적인 약제이지만 심부전 환자의 급사나 무증상 심실 부정맥 예방 목적의 사용은 권하지 않는다. 칼슘통로 차단제는 심부전을 악화시킬 수 있으며 심혈관계 질환의 위험을 높일 수 있어 쓰지 말아야 한다. 단, amlodipine은 사망률을 높이지 않

으므로 타약물로 조절되지 않는 고혈압에 대해서 쓸 수 있다. 비스테로이드성 소염제는 염분을 저류시키고 말초 혈관수축을 야기할 수 있으며, 이뇨제와 안지오텐신 전환효소 억제제의 효과를 반감시키고 독성을 증가시킬 수 있으므로 쓰지 말아야 한다. 심방 세동이나 혈전성 색전의 과거력이 없는 환자에게 항응고제의 투여를 권하지 않는다.

본 증례 환자의 경우 우선 furosemide 20 mg과 enalapril 2.5 mg을 각각 하루 두 번 복용케 하고 혈청 칼륨치와 크레아티닌치를 규칙적으로 점검하면서 서서히 증량하였다. 한 달 정도 지나 체내 수분의 저류가 거의 감소되어갈 즈음부터 carvedilol을 하루 두 번 3.125 mg씩 추가하였다. Carvedilol을 2주에 걸쳐 두 배로 증량한 후부터 환자는 약간의 체중 증가와 피로감을 호소하였지만, 안심시키고 furosemide를 80 mg씩 하루 두 번으로 증량하면서 약물 투여를 지속했다. 3개월이 지났을 때 환자는 30분 이상 많이 걸어야 약간 숨이 찰 정도로 상태가 호전되었고 말초의 부종은 없어졌으며 당시 혈압은 95/60 mmHg, 심박수는 분당 65회 였다. 그 외 검사실 소견에서도 유의한 악화 소견은 없었다. 6개월째에 환자는 carvedilol과 enalapril을 각각 하루 두 번 25 mg과 10 mg 씩 목표 유지용량을 투여할 수 있었으며 furosemide는 그대로 80 mg 씩 하루 두 번 투여하였다. 환자는 거의 변화 없는 체중을 유지하였고 일상생활에 지장이 없었으며, 집 근처의 가까운 약수터까지 물통을 들고 오갈 수 있게 되었다. 다른 종합병원에 의뢰하여 시행한 추적 심초음파 결과는 좌심실 구혈율이 38%로 호전되었고, 각 방실의 크기도 전체적으로 조금씩 감소하였다. 이 환자는 비교적 큰 부작용 없이 이뇨제와 안지오텐신 전환효소 억제제 그리고 베타 차단제에 잘 적응하고 증상 및 좌심기능이 호전되는 경과를 보였으므로 니코신을 추가하진 않았다.

세가지 증례를 통해 심부전의 병기 A, B, C에 대한 개략적인 내용과 치료 및 관리 지침에 대해서 살펴보았다. 물론, 1차 진료의 현장에서도 stage D의 말기 심부전, 즉 '심장 구조의 전환이 더 진행된 상태로 일반적인 약물 치료에 반응이 없는 상태'를 접하게 되는 경우가 있겠지만 이런 때는 중환자실이 있는 큰 병원으로 이송하는 것이 원칙이므로 다루지 않았다. 실제로 모든 심부전 환자를 1차 진료기관에서 치료할 수는 없으므로 언제, 어떤 환자를 심장내과의 전문인력과 시설이 있는 큰

병원으로 의뢰할 것인가도 중요한 문제일 수 있겠다. 그 기준은 심부전의 원인이 불분명할 때, 약물 치료에 반응이 없는 경우, 지난 1년간 비대상성 심부전으로 한번 이상 입원한 과거력이 있는 경우, 허혈성 혹은 판막성 심장 질환 같은 수술적 치치가 필요한 경우 등으로 생각된다.

심부전은 '진행성' 질환으로서, 최대한 초기 단계부터 적극적으로 위험인자를 교정할 경우 심장의 1차적인 손상을 막을 수 있으며, 과거에 손상이 있었다 하더라도 철저한 2차 예방을 통해 병의 진행을 늦추고 그로 인한 합병증의 발생이나 입원, 사망을 현저하게 줄일 수 있으므로 1차 진료의의 역할이 매우 크다고 생각된다.

## REFERENCES

- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). 2001. American College of Cardiology Web site. Available at [http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf\\_index.htm](http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf_index.htm)
- Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 22:1527-60, 2001
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med* 342:145-53, 2000
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Eng J Med* 325:293-302, 1991
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Eng J Med* 316:1429-3, 1987
- Pfeffer MA, Brunwald E, Moy LA, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, et al., on behalf of the SAVE investigator. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: result of the survival and ventricular enlargement trial. *N Eng J Med* 327:669-77, 1999
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM: The U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group, The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334:1349-55, 1996
- Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE trial: Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 94:2793-9, 1996.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al., for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Eng J Med* 344:1651-8, 2001
- The  $\beta$ -blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A Trial of the  $\beta$ -blocker Bucindolol in Patients with Advanced Chronic Heart Failure *N Eng J Med* 344:1659-67, 2001
- The Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Eng J Med* 336:525-33, 1997
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 349:747-52, 1997
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 355:1982-8, 2000
- Jay N. Cohn, M.D., Gianni Tognoni, M.D., for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Eng J Med* 345:1667-1675, 2001
- McMurray JJ, Odergren J, Swedberg K, Grange CB, Held P, Michelson EC, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effect of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin converting enzyme inhibitor for the CHARM Investigators: the CHARM-Add trial. *Lancet* 362:767-771, 2003



- 16) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody WR, Castaigne A, Perez A, for The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Eng J Med* 341:709-17; 1999
- 심부전 약물치료 요약(국내 참고 문헌)  
유규형, 한성우. 울혈성 심부전의 치료. 순환기 29(8): 848-872, 1999  
유규형. 울혈성 심부전. 대한내과학회지 59(1):121-125, 2000  
유규형. 심부전의 치료에 있어  $\beta$ -수용체 차단제의 역할. 순환기 30(11):1167-79, 2000
  - 유규형. 가역성 심부전. 순환기 31(10):III104-109, 2001  
한성우, 유규형. 심혈관 질환에서 Angiotensin II Type1 수용체 차단제(AT1blocker)의 역할. 가정의학지 23(11, suppl):S513-S519, 2002  
유규형. 심부전에서 AT1 Receptor Blocker(안지오텐신II 수용체 차단제)의 유용성. 순환기 32(10):III138-III140, 2002
  - 본 원고의 일부는 2003년6월 병원신문에 게재 된 바 있음.
-