



최초의 ARNI, 심부전 치료 패러다임 쉬프트 엔트레스토

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

머리말

노바티스의 엔트레스토(사쿠비트릴/발사르탄)는 최초의 안지오텐신 수용체 네프릴리신 억제제 (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor, ARNI) 계열의 약제로 2016년 4월 '좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부위 환자(NYHA class II-IV)에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소'로 국내 승인을 받았다.



Entresto™(sacubitril/valsartan)

본 약제는 neprilysin 억제제 sacubitril과 ARB valsartan 복합제로, 혈관확장과 나트륨이뇨(natriuresis)를 일으키는 나트륨이뇨펩타이드계(natriuretic peptide system, NPS)를 활성화시키고, 반대로 혈관 수축과 수분과 염분 저류를 일으키는 레닌-안지오텐신-알도스테론계(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)를 억제하는 기전으로 심부전 환자의 심장기능저하로 인한 부담을 감소시킨다.

따라서, 미국 뉴욕 순환기학회(New York Heart Association, NYHA) 분류단계 중 II-IV에 해당하는 심박출계수가 감소된 심부전 환자(Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, HFrEF)의 '심혈관계 사망위험 및 심부전으로 인한 입원위험 감소'에 사용할 수 있게 되었다.

또한 2016년 국내 만성 심부전 진료지침에서도 '심부전의 1차 치료제 중 하나로서 ACE 억제제 혹은 ARB를 대체할 가능성이 있다'고 언급하고 있다.

본 약제의 미 FDA의 승인은 심박출계수 감소 심부전 환자 8,442명을 대상으로 진행된 PARADIGM-HF 연구결과를 근거로 이루어졌다. 이 연구에서 ACE 억제제 enalapril보다 심혈관계 사망위험을 20% 유의하게 감소시켰고, 연구종료시점에서 엔트레스토 복용군은 enalapril 복용군보다 모든 원인의 사망률이 16% 낮았고, 심부전으로 인한 입원횟수도 21% 낮았다.

앞으로 본 약제는 현재 심부전에 표준요법으로 가장 많이 사용하고 있는 ACE 억제제 또는 ARB 계열 약제를 대체할 것으로 예상되므로 귀추가 주목된다.

심부전이란 무엇인가?

심부전은 심장의 구조적 혹은 기능적 이상으로 말초 기관에 필요한 산소를 충분히 전달하지 못하는 상태로, 특정 질병이라기보다 심실의 혈액 충만 혹은 심실의 혈액 박출에 이상이 발생하여 울혈 혹은 피로 등으로 발현하는 임상증후군이라 할 수 있다.

심부전에서 '급성'은 갑자기 발생하여 입원 등이 발생할 경우, '만성'은 일정 기간 증상과 징후를 보이는 경우, '안정형'은 적어도 한 달 이상 증상과 징후가 잘 조절되는 경우, '대상성'은 일정 기간 증상이 없거나 호전된 경우, '비대상성'은 만성 안정형 심부전이 악화되는 경우, '새로 진단된(de novo)'은 심근경색, 심근염 등의 이유로 처음 심부전 증상이 발생한 경우이다.

과거에는 심부전을 수축기(systolic) 또는 이완기(diastolic) 부전(failure)으로 구분하였지만, 최근에는 좌심실 구혈률이 40% 미만의 '박출률 저하심부전(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)'과 40% 이상의 '박출률 보존 심부전(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)'으로 분류한다.

또한 심부전은 진행성 질환으로 4개의 단계(Stage A, B, C, D)로 구분하고 각 단계에 맞춰서 치료 목표를 설정하고 치료를 진행하고 있다. 단계 A는 심부전을 일으킬 수 있는 선행 질환(고혈압, 당뇨, 협심증, 고지혈증, 동맥경화증)이 있으나 아직 심장에 이상소견은 없는 상태, 단계 B는 이미 심장에 구조적 변화(심장비대, 심근경색, 심장 확장, 판막 질환)가 생겼으나 아직 심부전의 증상과 징후는 없는 상태, 단계 C는 심장에 구조적 변화가 생겼고 심부전의 증상이 있는 상태, 단계 D는 진행된 경우로 최대한의 치료에도 증상이 심하고 특수한 치료를 요하는 상태이다.

심부전 치료의 원칙은 무엇인가?

심부전은 대부분 전신 부종 및 폐울혈로 인한 호흡곤란 등이 주 증상이므로, 치료 목표는 크게 증상 개선 및 예후 개선이다. 먼저, 증상 개선으로 심실 충만압을 적정 수준으로 유지시키고 환자의 울혈 증상을 완화시키는 이뇨제의 적극적인 사용이 기본이며, 급성 심부전(acute heart failure)에는 주사제를, 만성 안정성심부전(chronic stable heart failure)에는 경구제를 사용한다. 이뇨제만으로 울혈에 의한 증상이나 징후가 호전되지 않는 경우에 후부하 및 전부하를 감소시키기 위해 혈관 확장제나 심근수축력을 증대시킬 수 있는 digoxin 또는 카테콜라민 계열의 강심제를 사용할 수 있으나 예후 개선 효과가 증명되지 않아 선별적으로 사용해야

한다. 이와 함께 환자의 예후 개선을 목표로 하는 치료가 동반되어야 한다.

다음, 예후 개선으로 효과가 입증된 약제에는 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACE 억제제) 및 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin receptor blocker, ARB), 베타 차단제(beta blocker), 알도스테론 길항제(aldosterone antagonist) 및 ivabradine 등이 있다.

따라서, 심부전 치료 약제는 2016년 대한심장학회의 만성 심부전 진료지침에 따라 사용할 수 있다. 현재 진료지침은 권고 종류(COR, Class of Recommendation)의 평가와 결정은 치료효과의 정도를 양적으로 분석하여 수립하였는데, 이는 현재 인정되고 있는 치료 혹은 진단 방법의 유용성과 유해성을 평가하여 그 차이에 대한 이익의 크기를 기준으로 하였다. 이러한 치료 효과에 대한 평가 및 결정에 대한 권고안의 확실성을 나타내는 증거 수준(LOE, Level of Evidence)은 제정위원회에서 그 등급을 분류하여 LOE A, B, C로 순위를 나누었다.

〈권고 종류(COR, Class of Recommendation) 기준표〉

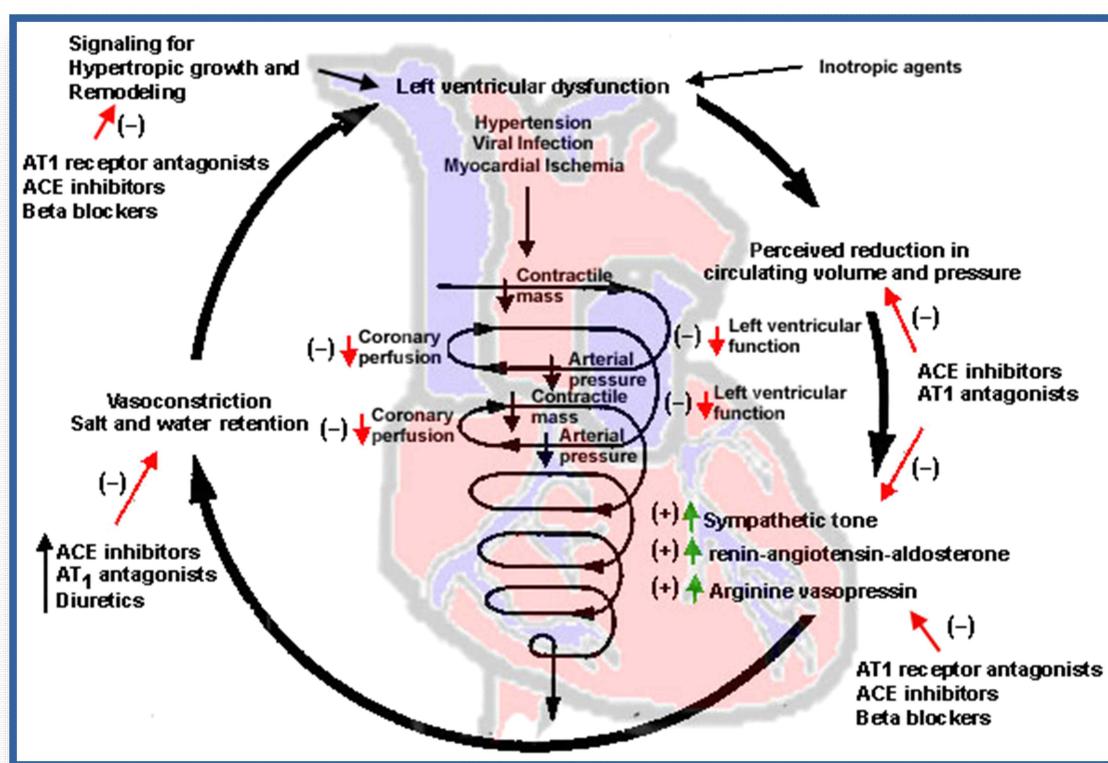
	Class I	Class IIa	Class IIb	Class III
	이익 > > 위험 시술 혹은 치료를 해야 한다.	이익 > > 위험 필요 목적이 따른 추가 연구들 시술 혹은 치료수행이 타당하다.	이익 ≥ 위험 필요 목적이 광범위한 추가연구들(레지스트리 데이터) 시술 혹은 치료가 도움이 될 것이다.	무익 또는 위험 이롭지 않거나 해가 될 수 있기 때문에 시술 혹은 치료를 하면 안 된다, 해가 된다.
Level A 다수의 환자군 대상, 다수의 무작위 연구 혹은 메타분석 데이터를 근거	• 시술 혹은 치료가 유용하거나 효과적인 경우 • 다수의 무작위 연구나 메타분석에 충분한 증거가 있는 경우	• 시술 혹은 치료가 유용하거나 효과적임을 시사하는 경우 • 다수의 무작위 연구나 메타분석에서 일부 상충하는 증거가 있는 경우	• 권고사항의 유용성과 효과가 덜 확립된 경우 • 다수의 무작위 연구나 메타분석에서 크게 상충하는 증거가 있는 경우	• 시술 혹은 치료를 위한 사항이 유용하거나 효과적이지 않고 해가 되는 경우 • 다수의 무작위 연구나 메타분석에 충분한 증거가 있는 경우
Level B 제한된 환자군 대상, 하나의 무작위 연구 혹은 비 무작위 연구 데이터를 근거	• 시술 혹은 치료가 유용하거나 효과적인 경우 • 하나의 무작위 연구 또는 비무작위 연구에 증거가 있는 경우	• 시술 혹은 치료가 유용하거나 효과적임을 시사하는 경우 • 하나의 무작위 연구 또는 비무작위 연구에 일부 상충하는 증거가 있는 경우	• 권고사항의 유용성과 효과가 덜 확립된 경우 • 하나의 무작위 연구 또는 비무작위 연구들에 크게 상충하는 증거가 있는 경우	• 시술 혹은 치료를 위한 사항이 유용하거나 효과적이지 않고 해가 되는 경우 • 하나의 무작위 연구 또는 비무작위 연구들에 증거가 있는 경우
Level C 매우 제한된 환자군 대상, 전문가 견해, 사례 연구 또는 치료의 기준	• 시술 혹은 치료가 유용하거나 효과적인 경우 • 하나의 무작위 연구 또는 비무작위 연구에 증거가 있는 경우	• 시술 혹은 치료가 유용하거나 효과적임을 시사하는 경우 • 전문가 견해, 사례 연구 또는 치료의 기준에 대한 견해가 일치하지 않는 경우	• 권고사항의 유용성과 효과가 덜 확립된 경우 • 전문가 견해, 사례 연구 또는 치료의 기준에 대한 견해가 일치하지 않는 경우	• 시술 혹은 치료를 위한 사항이 유용하거나 효과적이지 않고 해가 되는 경우 • 전문가 견해, 사례 연구 또는 치료의 기준

<권고 종류(COR, Class of Recommendation) 한글 표현>

I	OO 해야 한다. 권고한다.
IIa	OO 하는 것은 타당하다. 도움이 될 수 있다.
IIb	OO 하는 것을 고려할 수 있다.
III	OO 하면 안 된다. 해가 된다. 추천되지 않는다.

2016년 만성 심부전 진료지침에 따른 약물요법은 무엇인가?

약물요법은 치료 목적에 따라 ▲증상 개선을 위한 약제, ▲예후 개선(생존율 개선)을 위한 약제 및 ▲기타 약물치료로 구분하고 있다.



Drugs Used to treat Heart Failure(출처: <http://www.uky.edu>)

▲증상 개선을 위한 약제

•이뇨제

심부전에서 체액 저류를 적절하게 조절할 수 있는 유일한 약제로 일상적으로 심부전 환자에서 울혈 증상 및 체액 저류 징후를 완화시키기 위해 사용하며 환자가 정상 체내 수분량을 보일 때까지 이뇨제를 사용하고, 재발을 막기 위해 유지용량으로 계속 치료할 수 있다.

이뇨제에 반응하더라도 ACE 억제제 및 베타 차단제를 사용하고 있는 경우 계속 유지하여야 한다. 이뇨제는 경증의 심부전 증상을 보이는 환자에서 RAAS가 활성화될 수 있기 때문에 ACE 억제제와 병용 투여가 필요하다.

Thiazide계 이뇨제는 경증의 심부전 환자에게 사용하고, 부종이 잘 소실되지 않을 때에는 Loop 이뇨제와 병용하여 사용 가능하다. Loop 이뇨제는 일반적으로 심부전이 악화될 때 필요하고, 심부전이 진행할수록 고용량이 필요하다. 칼륨 보전 이뇨제는 ACE 억제와 무관하게 저칼륨혈증을 보일 때 사용이 가능하다.

Loop 이뇨제중 furosemide 경구제가 가장 많이 사용되는데, 이는 체내 이용률이 낮은 편이고 환자의 상태에 따라 체내 이용률의 변화도 심하기 때문에 이뇨 효과가 불충분한 경우 용량을 증량하거나 정맥주사로 전환하는 방법을 고려해야 한다.

또한, 고용량의 경우 이뇨제를 투여하여도 폐울혈이나 부종이 개선되지 않는 경우에는 염분과 수분의 섭취량을 정확하게 파악하여 염분 섭취를 제한하는 것이 필요하다.

특히 과도한 이뇨제 사용으로 인하여 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 저나트륨혈증 등과 같은 전해질 불균형이 초래될 수 있으며 혈중 크레아티닌 $> 2.5\text{mg}$ 또는 사구체여과율 예측치 $< 30 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 의 환자에서는 신장기능이 더 저하될 수 있으므로 주의를 기울여야 한다.

〈만성 심부전 진료지침〉

이뇨제는 체액 저류에 의한 증상(좌위호흡, 호흡곤란, 부종 등)이나 징후(경정맥압 상승, 부종, 간종대, 폐수포음 등)가 있는 환자에서 적정 체액량을 유지하기 위해 사용해야 한다. (Class I, Level of Evidence B)

•Digoxin

Digoxin은 200년 전부터 임상에서 사용되기 시작하여 심부전 환자에서 가장 오래 전부터 사용되어 온 약제로, Na-K ATPase를 억제하여 좌심실 박출률을 증가시키고 교감신경계의 활성도를 저하시켜 심부전 환자에서 증상을 완화시킨다.

Digoxin은 좌심실 수축기 또는 이완기 기능 장애가 원인이든 아니든, 심부전과 심방세동 환자에게 사용할 수 있으며, 동방결절박동이 있는 환자에서 상태를 호전시키고, 이뇨제, ACE 억제제 및 베타 차단제로 완화되지 않을 경우 증상 완화를 위해 사용할 수 있다.

〈만성 심부전 진료지침〉

좌심실 박출률 저하 심부전 환자에서 재입원을 감소를 위해 digoxin을 사용하는 것은 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)

•주사용 강심제

불응성 말기 심부전 환자는 급성 악화 요인에 의해 심인성 쇼크가 발생하여 전신 조직 관류가 저하되는 위험한 상태에 이를 수 있다. 이러한 상태에서는 주사용 강심제를 일시적으로 사용하여 불안정한 혈역학적 상태를 개선함으로써 급성 악화 요인을 해결하고 관상동맥 재관류, 기계적 순환보조, 심장이식 등 근본적인 치료를 시행할 때까지 환자의 혈액 순환을 유지하여야 한다.

주로 사용되는 주사용 강심제로는 카테콜라민 계통인 dobutamine과 포스포디에스테라제 길항제인 milrinone이 있다. milrinone은 dobutamine보다 강력한 혈관 확장 효과가 있어 폐동맥 압력이나 전신 혈관 저항의 감소를 유발할 수 있으며 맥박수와 심근산소 소비량의 증가가 적은 장점이 있으나 저혈압의 발생 빈도가 높다.

〈만성 심부전 진료지침〉

- 심인성 쇼크를 동반한 심부전 환자에서 전신 관류를 유지하고 다른 장기의 기능을 보존하기 위해서 일시적으로 주사용 강심제를 사용해야 한다. (Class I, Level of Evidence C)
- 심장이식이나 기계적 순환보조를 기다리는 말기 심부전 환자에서 지속적인 주사용 강심제를 사용하는 것은 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)
- 심한 수축기능 저하, 낮은 혈압, 조직 관류 저하 등의 소견이 없는 심부전 환자의 치료에 주사용 강심제를 사용하면 해가 된다. (Class III, Level of Evidence A)

▲생존율 개선을 위한 약제

•ACE 억제제 및 ARB

심부전에서 레닌-안지오텐신-알도스테론계(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 차단은 매우 중요하다.

- ACE 억제제

ACE 억제제는 심부전 환자의 예후를 개선한 첫 번째 약제이다. ACE 억제제는 혈액 내 및 국소조직에서 ACE를 억제하여 angiotensin II의 생성을 저하시키고 kininase II를 억제하여 혈중 bradykinin의 농도를 높여서 혈관을 확장시키며 교감신경계의 활성을 저하시키고 염분 배설을 촉진시키는 작용을 한다. 또한 장기적으로는 조직의 증식, 섬유화, 혈관 내피세포의 기능 조절, 혈전의 형성 및 나아가서는 죽상 경화증의 진행 예방에도 관여한다.

ACE 억제제는 이미 여러 대규모 임상연구에서 심부전 증상을 개선시키고 사망 및 재입원율을 감소시켰을 뿐만 아니라 무증상의 좌심실 기능 저하 환자들에서도 심부전의 진행을 막고 사망률을 낮추는 것으로 알려져 있다.

저용량에서 고용량으로 증량 시 ACE 억제제의 부작용인 기침의 유무, 혈압, 혈청 크레아티닌, 혈청 칼륨 수치 등을 확인하여야 한다.

- ARB

ARB는 안지오텐신 수용체-1(AT-1 receptor)을 직접 차단하고 bradykinin을 증가시키지 않아 ACE 억제제에 비해 부작용이 적으며 환자들의 순응도가 높다. ARB는 박출률 저하 심부전 환자에서 ACE 억제제와 동등한 심혈관 질환 억제 효과가 있다. 따라서 ACE 억제제를 부작용 때문에 투여할 수 없는 경우 ARB를 사용해야 한다. ARB는 신장 기능 이상 및 고칼륨혈증, 저혈압 등에 대해 ACE 억제제와 같은 주의가 필요하다. 또한 심부전 환자에서 ACE 억제제와 ARB 병합 요법의 임상적 이득이 명확하지 않고 부작용만 증가시키는

상황에서 ACE 억제제 및 ARB 병합 요법은 신중하게 접근해야 한다.

〈만성 심부전 진료지침〉

1. 이전에 증상이 있었거나 현재 증상이 있는 좌심실 박출률 저하 심부전 환자에서 금기증이 없다면, 심부전 이환율 및 사망률 감소를 위해 ACE 억제제를 사용해야 한다. (Class I, Level of Evidence A).
2. 이전에 증상이 있었거나 현재 증상이 있는 경우와 좌심실 박출률 저하 심부전 환자에서 ACE 억제제에 내약성이 없는 경우 금기증이 없다면 심부전 이환율 및 사망률 감소를 위해 ARB를 사용해야 한다. (Class I, Level of Evidence A)
3. 좌심실 박출률 저하 심부전 환자에서 ACE 억제제 대신 이미 ARB를 다른 이유로 사용하고 있는 경우 ARB를 사용하는 것은 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence A)
4. 좌심실 박출률 저하 심부전 환자에서 ACE 억제제와 베타차단제를 이미 투여하고 있으며 염류코르티코이드 억제제를 투여할 수 없는 경우 ARB를 추가하여 사용하는 것을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence A)

•베타 차단제

베타 차단제는 심부전 환자의 예후를 개선시킨 두 번째 약제이다. 현재 bisoprolol, sustained-release metoprolol, carvedilol, nebivolol 등 4가지 약제만이 박출률 저하 심부전에서 예후 개선 효과를 입증하였으며 심부전 환자에서 사용이 가능하다. ACE 억제제와 달리 베타 차단제는 'class effect'가 없다. 즉, propranolol 또는 atenolol 같은 1세대 베타 차단제 및 short-acting metoprolol tartrate는 심부전 환자에서 예후를 개선하지 못했기에 사용을 피해야 한다.

베타 차단제를 시작하기 전 ACE 억제제를 먼저 사용하는 것을 추천한다. 하지만 ACE 억제제를 투여 중인 환자에서 베타 차단제를 추가하는 최적의 시점은 알려져 있지 않다. 베타 차단제를 시작하기 위해서 반드시 고용량의 ACE 억제제나 ARB를 사용하고 있어야 할 필요가 없으며 저용량의 ACE 억제제를 사용하고 있다고 해도 가능한 빨리 베타 차단제를 추가하는 것이 좋다.

베타 차단제는 아주 낮은 용량부터 시작하고 조금씩 증량하는데, 증량하는 동안 울혈이 발생하는지 확인해야 하며, 울혈이 발생하는 경우 우선 이뇨제를 추가하거나 이미 이뇨제를 사용하고 있는 경우에는 이뇨제를 증량해야 한다. 만약 베타 차단제 복용 중 심부전이 악화되는 경우에도 가능하면 베타 차단제를 유지하고 먼저 이뇨제를 추가 또는 증량한다. 하지만 낮은 심박출량이 심부전 악화의 원인인 경우에는 베타 차단제를 감량하거나 일시적으로 중단하고 강심제를 투여한다.

〈만성 심부전 진료지침〉

1. 박출률 감소 심부전 환자는 생명 연장을 도모하고 질병의 진행을 늦추기 위해서, bisoprolol, sustained-release metoprolol, carvedilol, nebivolol 중 한 개의 베타 차단제를 지속적으로 투여 받아야 한다. (Class I, Level of Evidence A)

2. 70세 이상의 환자에서 nebivolol을 투여는 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)

• **염류코르티코이드 길항제(mineralocorticosteroid receptor antagonist) : Spironolactone**

Aldosterone 길항제라고도 하며, RAAS의 마지막 단계는 염류코르티코이드인 aldosterone의 유리이다. ACE 억제제를 사용할 경우 aldosterone을 억제하는 효과는 20% 미만이므로 aldosterone 수용체를 직접 차단하는 약제(spironolactone)가 개발되었다. Aldosterone은 나트륨 저류, 마그네슘 및 칼슘 소실, 교감신경계 항진, 섬유화의 증가, 부교감신경계 억제 및 압수용체 기능부전 등의 기전으로 심부전의 병태생리에 중요한 역할을 한다.

Spironolactone은 특히 ACE 억제제 또는 ARB와 병용해서 사용 시 치명적인 고칼륨혈증을 유발할 수 있다.

〈만성 심부전 진료지침〉

1. NYHA 기능등급 II-IV의 좌심실 박출률 감소 심부전($\leq 35\%$) 환자에서 사망률 및 이환율 개선을 위해서, 금기증이 없는 한 ACE 억제제(또는 ARB), 베타차단제 등의 약물치료에 부가적으로 염류코르티코이드 길항제를 사용하여야 한다. (Class I, Level of Evidence A)
2. 좌심실 박출률이 40% 이하이고 심부전 증상 또는 당뇨병을 동반한 급성 심근경색 후 환자에서, 금기증이 없는 한 ACE 억제제(또는 ARB), 베타 차단제 등의 약물치료에 부가적으로 염류코르티코이드 길항제를 사용하여야 한다. (Class I, Level of Evidence B)

• **혈관확장제(hydralazine과 isosorbide nitrate)**

두 약제를 병용하면 보완적으로 혈관확장 효과를 나타나며, 저혈압이나 신부전 때문에 ACE 억제제를 복용하지 못하는 환자에게 고려해 볼 수 있다.

Hydralazine은 이론적으로 심부전의 진행과 관련이 있는 요인을 방해하며 isosorbide는 비정상적인 심근 및 혈관 성장을 억제하고, 따라서 심실의 재형성을 감소시킨다. 또한 nitroglycerin은 저용량으로 투여될 때 주로 정맥을 확장시켜 전부하(preload)를 감소시킴으로써 급성 심부전 증후군 환자들의 혈역학적 상태를 개선시킬 수 있다.

〈만성 심부전 진료지침〉

1. Hydralazine과 isosorbide nitrate의 병용요법은 금기가 없다면 ACE 억제제와 베타 차단제로 적정치료를 받는 NYHA 기능등급 III-IV인 좌심실 박출률 저하 심부전을 가진 흑인 환자에게 사망률과 이환율 감소를 위해 권고된다. (Class I, Level of Evidence B)
2. Hydralazine과 isosorbide nitrate의 병용요법은 금기가 없다면 ACE 억제제나 ARB를 복용할 수 없는 경우(약에 불내성이 있거나, 저혈압 또는 신기능부전 등의 이유로) 좌심실 박출률 저하 심부전 환자에게 치명률과 이환율 감소에 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)

▲기타 약물치료

•항응고약물

심방세동으로 좌심방이 제대로 수축이 안 되면 혈액이 정체되어 그 내면에 혈액이 굳어 혈전을 생성한다. 이어 혈전이 떨어져나가 좌심실과 대동맥혈관을 통해 뇌혈관이나 다른 장기 혈관으로 흘러가 혈관을 막는다. 갑자기 혈액의 흐름이 중단되면 그 아래 부위 장기에 허혈성 손상을 초래하며, 손상되는 혈관에 따라 뇌졸중(stroke)이나 전신 색전증(systemic embolism)이 발생한다.

경구용 항응고제로 warfarin과 직접 Xa 인자 억제제(Xaban계 : rivaroxaban, apixaban, edoxaban)와 직접 thrombin 억제제(dabigatran)가 있다.

〈만성 심부전 진료지침〉

- 심방세동을 동반한 심부전 환자에서 추가적인 혈전의 위험인자들이 있는 경우 항응고약물을 투여해야 한다. (Class I, warfarin, Level of Evidence A / dabigatran, rivaroxaban 또는 apixaban, Level of Evidence B)
- 심방세동을 동반한 심부전 환자에서 항응고제(warfarin, dabigatran, rivaroxaban 또는 apixaban)의 선택은 위험인자, 비용, 수용성, 선호도, 약물 상호작용 가능성과 다른 임상 특징들을 고려해 결정해야 한다. (Class I, Level of Evidence C)
- 심방세동을 동반한 심부전 환자에서 추가적인 혈전의 위험인자가 없는 경우라도 항응고약물을 투여하는 것이 타당하다. (Class IIa, warfarin, Level of Evidence A / dabigatran, rivaroxaban 또는 apixaban, Level of Evidence B)
- 심부전 환자에서 심방세동이나, 혈전-색전 사건의 병력이나 심장 내 혈전이 없는 경우에는 항응고약물 투여가 추천되지 않는다. (Class III, Level of Evidence B)

•Statin

Statin은 AT1 수용체 하향조절, 염증성 사이트타인의 활성도 억제, 자율신경계 조절 등의 기전으로 심부전에 적용될 수 있지만 해로울 것이라는 견해도 있다.

〈만성 심부전 진료지침〉

다른 적응증이 없는 심부전 환자에서 심부전의 예후 개선을 목적으로 한 스타틴 사용은 추천되지 않는다. (Class III, Level of Evidence A)

•Ivabradine

Ivabradine은 심박조율기에 있는 funny channel(If)을 선택적으로 억제하여 순수하게 심장 박동수만 감소시키는 기전으로, 혈압 또는 심근수축력에는 영향을 미치지 않는다.

따라서, 박출률 저하 심부전 환자에서 빈맥은 감소한 심박출량을 보상해 주는 효과가 있지만 시간이 지나면

서 좌심실의 충만장애를 가져오고 심근 산소 소모량을 증가시키며 관상동맥의 관류 시간을 단축시켜 장기적으로 심부전을 악화시킬 수 있다.

〈만성 심부전 진료지침〉

- 좌심실 박출률이 35% 이하이고, 맥박수가 분당 70회 이상인 동율동의 심부전 환자에서, 베타 차단제 및 ACE 억제제를 사용함에도 불구하고 심부전 증상이(NYHA 기능등급 II-IV) 지속될 경우 ivabradine을 사용하는 것은 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)
- 좌심실 박출률이 35% 이하이고, 맥박수 분당 70회 이상인 동율동의 심부전 환자에서, 베타 차단제를 사용할 수 없는 경우 ivabradine 치료를 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)

•바소프레신 길항제(Vasopressin antagonist)

Vasopressin antagonists 중에서 tolvaptan(selective V2 antagonist)은 현재 임상에서 급성 심부전 증후군 환자들의 울혈증상을 효과적으로 감소시키고 저나트륨혈증을 정상화시키는 데 사용될 수 있다.

〈만성 심부전 진료지침〉

다른 치료에 불응하는 저나트륨혈증을 동반한 심부전 환자에서 바소프레신 길항제 사용을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence B)

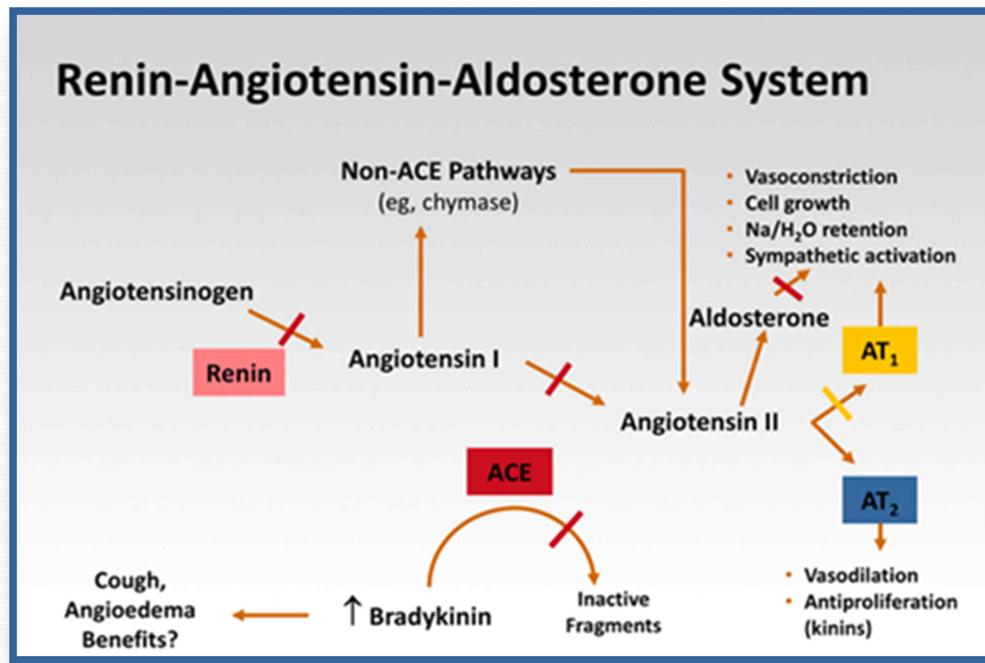
심부전에서 신경호르몬 system 활성은 어떤 역할을 하는가?

정상적으로 순환계는 서로 다른 두 가지 system에 의하여 균형을 이루고 있다. 즉 혈관 수축과 수분과 염분 저류를 일으키는 sympathetic system, renin angiotensin aldosterone system(RAAS) 등이 있고, 반대로 혈관확장과 나트륨이뇨(natriuresis)를 일으키는 natriuretic peptide system(NPS) 등이 있다.

심부전은 이 두 system 균형의 부조화로 부터 시작된다. 심부전증에 의한 좌심실의 기능 저하는 심박출량의 감소, 주요 장기로의 혈류량 감소, 심근의 변형(stretch의 증가) 등을 초래하게 되고 이로 인하여 sympathetic system, RAAS, anginine vasopressin, endothelin등이 활성화 되어 심박출량을 증가시키고, 주요 장기로 혈류량을 증가시키려 한다.

한편, 심방과 심실내압의 증가로 NPS가 증가하고, adrenomedullin이 증가하여 수분과 염분의 체내 축적을 막고 혈관저항을 감소시키려고 한다. 그러나 심박출량의 증가와 주요 장기로의 혈류량 증가가 더 우선하게 되므로 혈관저항이 증가하고 sympathetic system, RAAS, endothelin의 활성화로 인하여 심근의 손상과 심부전증의 악화가 나타나게 된다.

심부전은 Renin Angiotensin Aldosterone System(RAAS)과 어떤 관련성을 가지는가?



Renin-Angiotensin-Aldosterone System(출처 : www.medscape.com)

심부전증에서 RAS를 억제하는 약제를 사용 시 심부전의 진행이 억제되고 사망률이 감소됨은 여러 연구에서 증명되었다. 이는 심부전증에서 RAAS가 활성화되고 이로 인한 angiotensin II, aldosterone등의 증가가 심부전증에 나쁜 영향을 의미한다.

심부전증의 초기에는 이뇨제를 사용하지 않는 한 renin system은 정상이거나 억제되어 있다. 그러나 심부전증이 진행하면서 특히 이뇨제를 사용하게 되면서 renin system은 활성화되어 혈중 angiotensin II와 aldosterone치의 상승을 초래하게 된다. 이처럼 증가된 angiotensin II는 심부전증의 진행에 관계하게 된다.

Angiotensin II는 angiotensin I으로부터 만들어지는데, angiotensin II를 생성하는데 관여하는 ACE(angiotensin converting enzyme)는 bradykinin의 대사에도 관여한다. ACE 억제제를 사용하게 되면 angiotensin II의 형성이 억제되고 bradykinin의 파괴가 억제되어 angiotensin II에 의한 심부전증에 나쁜 영향이 줄어들고 bradykinin의 혈관확장, 항비대 및 항증식효과 등이 증가하게 된다. 이러한 효과가 심부전증에서 ACE 억제제를 사용 시 심부전증의 진행억제와 사망률 감소에 기여하게 된다.

Angiotensin II의 형성에 ACE 외에 다른 enzyme들이 관여하고 있고, 이를 non-ACE pathway가 심부전에 더 중요하다는 연구들도 있다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 개발된 약제가 ARB이다.

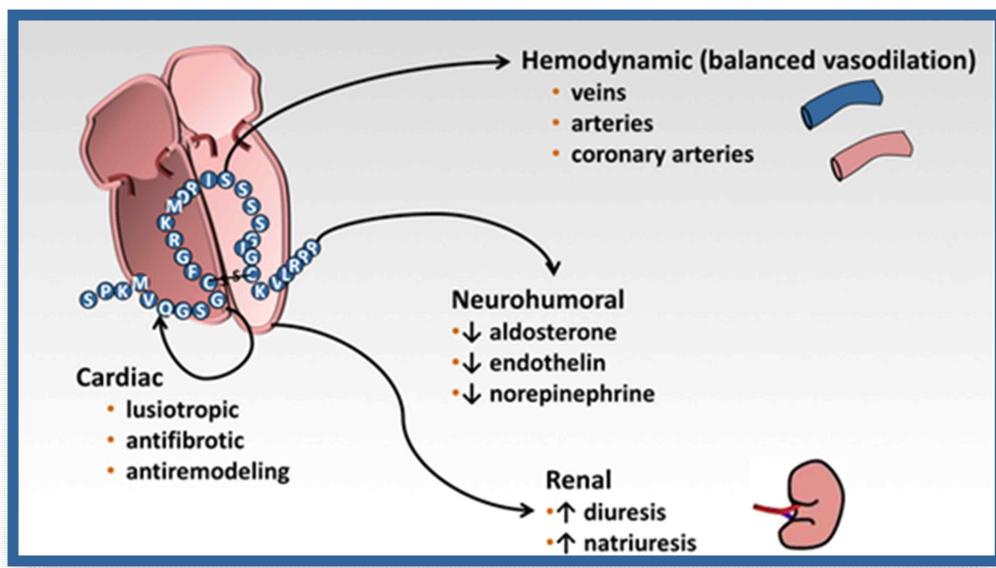
심부전과 Natriuretic Peptide System(NPS)과 어떤 관련성을 가지는가?

NPS는 나트륨과 수분 조절에 영향을 미치고 혈압의 평형유지에 중요한 역할을 하고 심근의 구조와 기능에도 영향을 미칠 가능성이 있는 것으로 보고되고 있다. 즉, natriuretic peptide(NP)는 심부전의 진행에 관여하는 병태 생리를 억제하는 좋은 효과가 있다.

NP에는 atrial NP(ANP), brain NP(BNP) 등이 있고, 이들 중 ANP와 BNP는 심부전에서 심실의 충만압이 증가하면서 심근세포에서 분비된다. ANP는 심방과 때로는 심실의 심근세포에서 분비되는 호르몬이고, BNP는 ANP와 상당히 유사한 구조를 가지며, 처음에는 뇌에서 발견되었으나 주로 심장 특히 심실에서 분비되는 호르몬이다. 정상에서 혈중 BNP 농도가 ANP의 20% 정도밖에 되지 않으나 심부전이 생기면 ANP보다 더 많아지게 된다.

BNP는 prohormone인 proBNP로부터 분해되어 NT-proBNP(N-terminal proBNP)와 같이 생성된다. BNP와 NT-proBNP의 혈중 농도는 나이가 많아짐에 따라 증가하고 남자에서 보다 여자에서 높다. 그리고 비만한 경우에는 비만하지 않은 사람에서 보다 낮은 혈중농도를 보인다. 신장기능이 나쁜 경우에는 이들 모두가 상승하는데 특히 NT-proBNP가 더 상승한다.

심부전환자에서 BNP는 심실에서 분비가 증가되면서, 혈관(정맥, 동맥, 관상동맥)을 확장시키고, 신경호르몬(aldosterone, endothelin 및 norepinephrine)의 분비를 저하시킨다. 또한 신장에서 이뇨와 나트륨이뇨 작용을 하고 심장에서 심근이완, 항증식작용 및 항리모델링작용을 한다.



Brain Natriuretic Peptide(출처 : www.medscape.com)

심부전증이 되어 진행되면 혈중 ANP, BNP 농도가 증가하는 것에 비하여 이들의 효과는 감소된다. 그러나 외부에서 인위적으로 고농도의 NP를 투여하면 나트륨이뇨가 증가하고 심박출량이 증가된다. 따라서 이러한 목적으로 NEP 억제제가 개발되었다.

Neprilysin은 NEP로 NP, bradykinin 및 adrenomedullin 등 여러 내인성 혈관 활성 펩타이드(endogenous

vasoactive peptide)를 분해시키는 작용을 한다. 따라서 neprilysin 억제제인 sacubitril은 이들 물질의 농도를 증가시켜 혈관확장, 나트륨이뇨 작용을 가지며, 기존의 이뇨제에 비하여 효과는 떨어지지만 GFR의 감소, renin과 aldosterone의 활성화 등이 적은 장점이 있다.

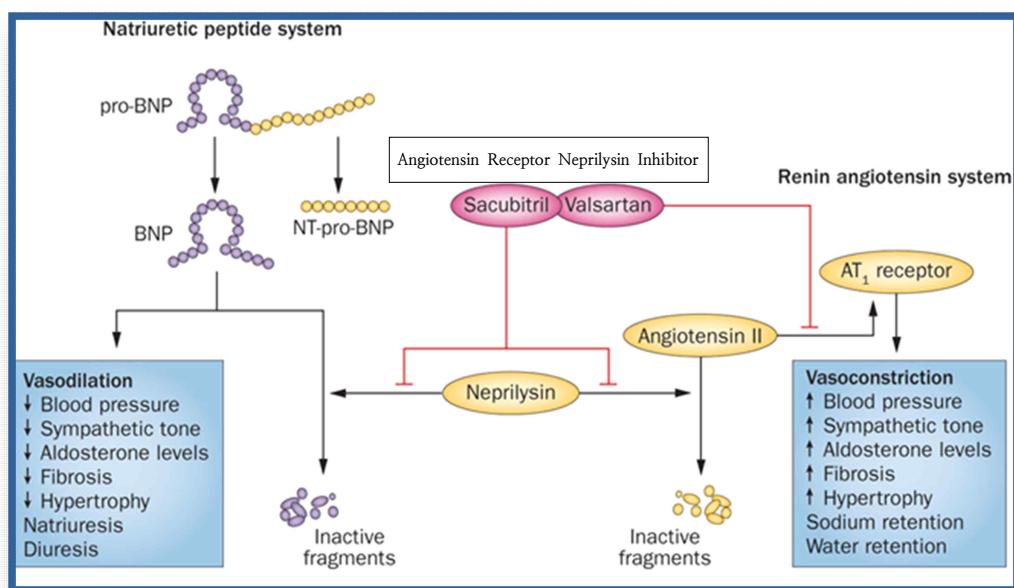
엔트레스토는 언제 어떻게 승인받았는가?

노바티스의 심부전치료제 엔트레스토(Entresto, sacubitril/valsartan, 사쿠비트릴/발사르탄)는 최초의 안지오텐신 수용체 네프릴리신 억제제(Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor, ARNI) 계열 약제이며, neprilysin inhibitor 'sacubitril'과 ARB 'valsartan'과의 복합제로 2015년 7월 미 FDA와 2016년 4월 국내에서 '좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부위 환자(NYHA class II-IV)에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소'에 1일 2회 복용하는 약제로 승인을 받았다.

본 약제는 이제까지 'LCZ696'라는 코드네임(임상약물명)으로 불리던 약제로 미 FDA는 2015년 2월 신속심사 대상으로 지정한 바 있다.

엔트레스토는 어떤 기전을 가지는가?

엔트레스토는 과도 활성된 RAAS에 의한 ACE를 차단할 뿐 아니라 NPS에서 BNP의 절단을 차단하는 이중 기전을 가지고 있어 혈관확장을 비롯하여 혈압저하, 교감신경 긴장저하, 알도스테론 저하, 섬유증 저하, 과다 비대 저하, 나트륨이뇨, 이뇨작용을 유도하여 심부전증상을 개선한다.



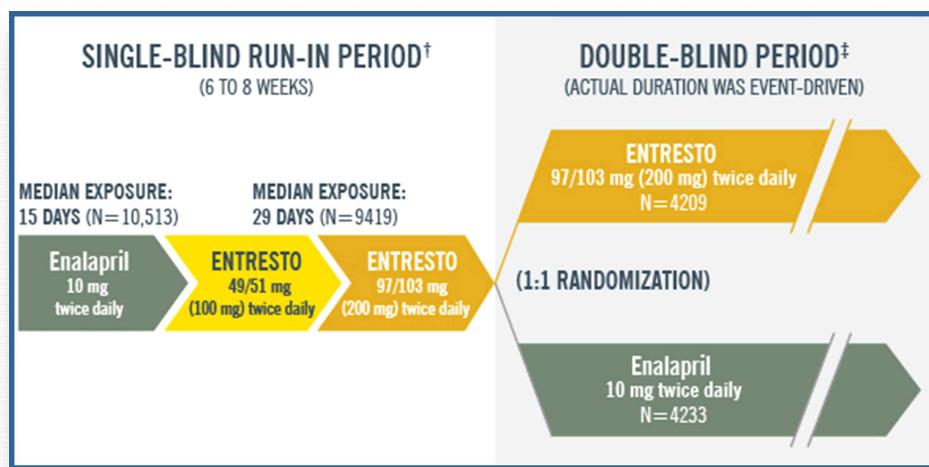
Dual Neurohormonal Antagonism by ARNI(출처 : www.nature.com)

따라서 본 약제의 NPS와 RAAS의 이중 차단은 어느 단독 방법보다 우수한 효과를 가질 수 있지만 반대로 심각한 혈관 부종 등이 연관될 수도 있다.

엔트레스토는 어떤 임상연구가 진행되었는가?

심박출계수 감소를 보이는 만성심부전(NYHA class II-IV) 환자 총 8,442명을 대상으로 현행 표준 치료법에 엔트레스토와 enalapril을 각각 복용 시 효과 및 안전성 프로파일을 비교 평가하기 위한 무작위, 이중눈 가림, 제3상 연구(PARADIGM-HF study)가 진행되었으며, 임상 시험은 먼저 정해진 규칙에 따라, 엔트레스토의 이익이 기준점을 넘었으므로, 27개월의 중간 관리 이후에 조기 종료되었다.

본 연구의 디자인은 처음부터 투약하는 것이 아니라, 기존 표준 치료법(enalapril)을 복용하다가 2주 후 저 용량의 엔트레스토 투여하고 그 후 타깃 용량을 2주 후에 투여해 평가하였다. 이러한 방식을 'Run-in Period'라고 한다.



Study Design in the PARADIGM-HF Trial(출처 : www.entrestitohcp.com)

연구 결과, 엔트레스토 복용군은 enalapril 복용군에 비해 심혈관계 질환으로 인한 사망률을 20%, 심부전으로 인한 입원률을 21%, 모든 원인에 의한 사망 위험률을 16% 감소시킨 것으로 확인되었고 enalapril 복용군 대비 이상 반응으로 인해 연구를 중단한 환자 수가 적은 것으로 나타났다. 또한 부작용으로 저혈압이 발생이 좀 더 많았지만 저칼륨혈증이나 기침은 더 적었다.

결론

심부전과 심박출계수의 감소의 관리를 위한 표준요법으로 ACE 억제제가 약 30년 동안 사용되어오고 있다. 특히 ACE 억제제중 enalapril의 장기 투여는 경-중증(moderate) 환자들의 상대적 사망 위험률을 16%까지 감소시킨다는 연구가 있다. 반면 ARB 약제들은 사망률에 대한 영향이 일관적이지 않아 ACE 억제제에 의한 부작용(주로 기침)을 호소하는 환자들에게 주로 권장되고 있다.

최근, 최초의 ARNI(Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor) 엔트레스토가 소개되면서, 임상현장에서는 본 약제를 '오랜만에 내리는 단비'에 비유하고 있다.

엔트레스토는 임상연구 결과에서 안전성 프로파일은 전반적으로 우수하였지만, 비교 약제인 enalapril 대비 저혈압과 혈관부종이 상대적으로 많이 나타났으므로 장기적인 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

일부 전문가들은 본 약제의 PARADIGM-HF 연구 디자인에 대해 의문을 가지고 있다. 연구 디자인에서 처음부터 본 약제를 투약하는 것이 아니라, 기존 표준 치료법(enalapril)을 쓰다가 2주 후 저용량의 본 약제를 투여하고 그 후 목표 용량을 2주 후에 투여해 평가했기 때문이다. 즉, 이미 enalapril을 복용했기 때문에 약의 순응도를 높인 상태에서 임상이 진행됐다는 의견이다.

이에 대해, 'Run-in Period' 연구 디자인은 임상 연구에서 채택할 수 있는 방식이고 참여한 환자들이 기존에 사용하던 enalapril 고용량을 견딜 수 있는지 먼저 확인하고 그 군을 대상으로 신약의 효과를 확인하고자 했다는 의견이다. 즉, 기존의 ACE 억제제를 목표용량까지 사용한 것과 대비한 신약의 효과를 명확하게 비교하기 위해 투여가 가능한 환자들을 대상으로 임상을 진행하였다는 점이다.

종합해 보면, 대조 약제 대비 신약의 효과가 잘 나타났다고 볼 수 있지만 효과를 일반화하기에는 좀 부족한 부분은 있다고 판단된다.

어쨌든, 본 약제는 새로운 기전의 약제로 만성 심부전 치료의 새로운 패러다임을 알리는 서막이라는 점에서 큰 의미가 있다고 사료되고 앞으로 많은 만성 심부전 치료 신약이 개발되기를 기대한다.

참고자료

식약처 허가사항

만성 심부전 진료지침 요약본, 2016

대한내과학회지: 제 88 권 제 2 호 2015

J Korean Med Assoc 2015 March; 58(3): 237-244

PRACTICAL CARDIOLOGY 2011 Vol.7(No.3) Autumn Medical Review

Article Korean Circulation J 200030(8):1045-1054

기타 인터넷 자료