



Pharmacotherapy Today

심부전과 표준치료 약물에 대한 이해

- 2022 KSHF 가이드라인 -

저자 신나영
충남대학교병원 약제부
약학정보원 학술위원

개요

2022년 7월 대한심부전학회(KSHF)가 발표한 심부전 진료지침(완전 개정판)은 유럽과 미국의 심부전 진료 가이드라인을 수용하고 국내 현실에 맞는 표준화된 치료법과 약제의 권고 사항을 제시하고 있다. 주요 내용은 심부전의 정의와 분류, 진단 알고리즘, 박출률 감소 심부전의 치료, 심부전 약제의 역할 변화, 호전된 박출률 감소 심부전 환자, 박출률 경도 감소 및 박출률 보존 심부전 치료, 심부전 환자의 동반질환 치료, 심장 아밀로이드증 진단과 치료, 상급병원 전원 및 심부전 전문가 의뢰 시기, 급성 심부전 환자와 중증 심부전의 치료 등이다. 여기에서는 심부전 진료지침의 주요 내용에 대해 살펴보고 심부전 약제들의 역할 변화와 핵심 권고사항 및 각 약물 사용에 대한 중요 사항에 대해 알아보고자 한다.

키워드

박출률 감소 심부전, HFrEF, 박출률 보존 심부전, HFpEF, 박출률 경도감소 심부전, HFmrEF, angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI, angiotensin receptor blocker, ARB, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI, beta-blocker, BB, mineralocorticoid receptor antagonists, Sodium Glucose Co-Transporter 2 inhibitor, SGLT2 inhibitor

서론

심부전은 전 세계적으로 환자가 증가하고 있으며 우리나라도 고령화 사회로 진행될수록 향후 폭발적으로 증가할 것으로 예측되는 질환이다. 또한, 질환의 특성상 반복적인 입원과 삶의 질 감소, 사망률 증가 등으로 인해 환자뿐만 아니라 사회에도 부담으로 작용하고 있다. 이에 지난 2022년 7월 심부전 진료지침 완전 개정판(대한심부전학회)이 발표됐다. 최근 심부전 치료 패러다임을 전환한 혁신 치료제와 의료기술들을 반영하고 유럽과 미국의 심부전 치료 가이드라인을 수용하여 국내 실정에 맞게 표준화된 치료법과 약제 권고 사항을 제시하고 있다.

본고에서는 대한심부전학회(Korean Society of Heart Failure, KSHF)에서 2022년 발표한 심부전 진료지침의 주요 개정사항을 알아보고, 심부전 치료 약물 사용에 대해 자세히 살펴보고자 한다.

심부전의 정의 및 분류

1. 심부전의 정의

심부전은 심장의 기능적 혹은 구조적 이상으로 심실의 혈액 박출 혹은 충만에 이상이 발생하여 호흡곤란, 다리부종, 피로 등의 증상이 생기고 폐의 수포음, 경정맥압 상승 등의 신체 징후가 동반될 수 있는 임상 증후군이다.

1) 심부전의 원인

심혈관질환(관상동맥 질환), 고혈압, 심장판막질환, 심근질환(확장성, 비후성 심근병증) 또는 심근염, 선전성 심질환, 만성폐질환, 당뇨병, 부정맥, 신장기능장애, 빈혈, 약성종양 등 원인질환에 의해 발생할 수 있으며 원인질환을 확인하는 것은 진단뿐 아니라 치료적인 측면에서도 중요하다.

2) 심부전의 증상과 징후

심부전은 많은 증상을 호소할 수 있는데, 호흡곤란이 대표적인 증상이며 발목부종, 만성피로, 발작성 야간 호흡곤란을 주요 특징으로 한다. (표 1)

표 1. 심부전의 증상과 징후 [출처: 2022 심부전 진료지침(대한심부전학회)]

증상		징후	
전형적	비전형적	특이적	비특이적
호흡곤란	야간 기침 천명	경정맥압 상승	말초부종
기좌호흡	체중 증가(> 2 kg/주)	간 경정맥 확장	폐비빔소리(pumonary crepitations)
발작성 야간 호흡곤란	체중 감소	제3심음	폐기저부 타진 시 둔탁음
운동 능력 저하	포만감	삼첨박동 전위	빈맥
피로감	식욕 저하	심잡음	불규칙한 맥박
운동 후 회복 지연	착란		빈호흡(> 16회/분)
발목부종	우울		간비대
	두근거림		복수
	실신		전신 쇠약

2. 심부전의 분류

좌심실 박출률은 좌심실의 수축기능을 측정하는 지표로 심장이 박동할 때마다 심장에서 박출되는 혈액의 비율을 말하며 심장이 혈액을 얼마나 잘 공급하고 있는지에 대한 척도이다. 정상적으로 좌심실은 혈액 중 약 55~60%를 박출한다. [표 2]는 박출률에 따른 심부전의 분류를 나타낸다.

표 2. 심부전의 증상과 징후

Type of HF	박출률 감소 심부전(HFrEF)	박출률 경도 감소 심부전(HFmrEF)	박출률 보존 심부전(HFpEF)	
진단 기준	1	증상 ± 징후*	증상 ± 징후*	
	2	좌심실 박출률 ≤ 40%	좌심실 박출률 41~49%	좌심실 박출률 ≥ 50%
	3	-	-	나트륨이뇨펩타이드 상상 또는 좌심실 이완기 장애/좌심실 총만압 상승에 합당한 심장의 기능적 혹은 구조적 이상의 객관적 증거

(HFrEF, Heart failure with reduced ejection fraction; HFmrEF, heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction)

* 징후는 심부전의 초기단계(특히 박출률 보존 심부전) 또는 최적의 치료를 받는 경우 동반되지 않거나 비특이적일 수 있음

[출처: 2022 심부전 진료지침(대한심부전학회)]

박출률 감소 심부전(HFrEF) 치료

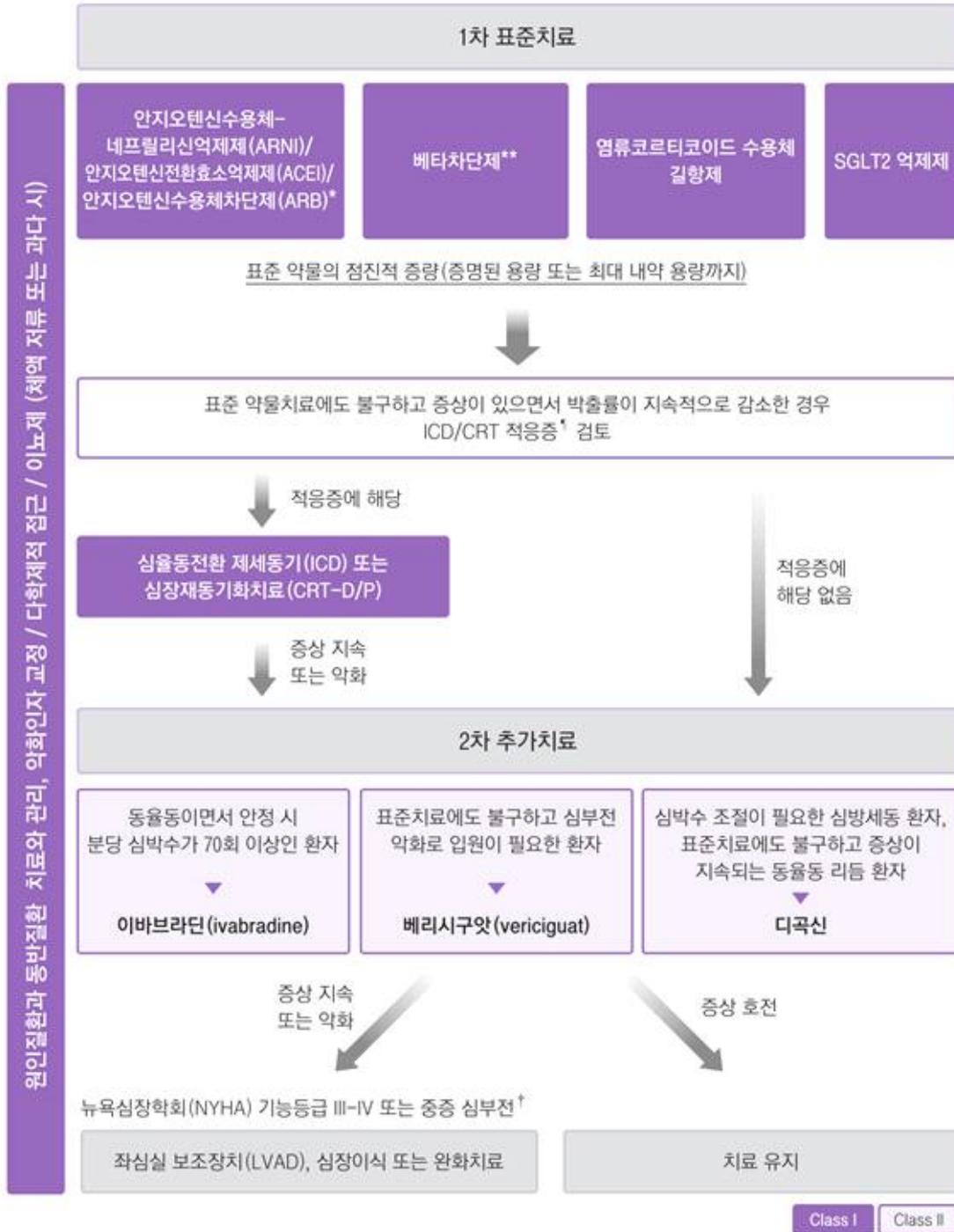
- ① 박출률 감소 심부전 환자(HFrEF)에서 다음의 약물은 심혈관계 사망률과 심부전으로 인한 재입원을 감소시키므로 표준치료로 사용해야 한다.
 - 안지오텐신 수용체-네프릴리신 억제제(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI) 또는 안지오텐신 전환효소 억제제(ACEI) (내약성이 없는 경우 안지오텐신 수용체 차단제(ARB))
 - 베타차단제(BB)
 - 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)
 - SGLT2 억제제(나트륨-포도당 공동수송체 2(sodium-glucose cotransporter 2) 억제제)
- ② 표준약물 치료 후 심부전 증상이 개선되고 좌심실 박출률이 40% 이상으로 향상된 경우에도 치료 유지를 권고한다.

박출률 감소 심부전의 표준약물치료는 기구치료(device therapy) 시행 전에 반드시 구현되어야 하며, 비약물 중재 치료 이후에도 지속적으로 유지되어야 한다. 표준치료 약물인 ACEI/ARNI, ARB, 베타차단제, SGLT2 억제제는 생존율을 향상시키고 심부전 재입원율을 감소시키며 증상을 개선시킨다. SGLT2 억제제를 제외한 세 가지 계열의 약제는 반드시 점진적 증량을 통하여 심부전 임상연구에서 증명된 용량 또는 최대 수용 용량(maximally tolerated dose)까지 도달하여야 한다. 증량을 통해 적정 용량에 도달하도록 한다. (그림 1)

적절한 일차치료 약제에도 좌심실 수축기능이 35% 이하면서 심부전 증상¹⁾이 지속되는 경우 심율동전 환제세동기²⁾를 시행한다. 증상이 지속되는 경우 2차 약제로 ivabradine, vericiguat, hydralazine/isosorbide dinitrate, digoxin을 추가할 수 있다.

1) 뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 II

2) Implantable Cardioverter Defibrillator, ICD 또는 심장재동기화 치료(Cardiac resynchronization therapy, CRT)



* ARNI, ACEI에 대한 내약성이 없는 경우 ARB를 대체제로 권고한다.

** 박출률 감소 심부전 환자에서 임상적 이득이 확인된 베타 차단제(비소프롤롤, 카르베디롤, 메토프롤롤서방정, 네비볼롤)

그림 1. 박출률 감소 심부전 환자의 치료 전략
[출처: 2022 심부전 진료지침(대한심부전학회)]

박출률 감소 심부전(HFmrEF) 치료

박출률 감소 심부전(HFmrEF) 치료에는 이뇨제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제, 베타차단제, 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제), 안지오텐신 수용체-네프릴리신 억제제(ARNI), 나트륨-포도당 공동수송체 2(SGLT2) 억제제 등의 사용을 고려할 수 있다.

박출률 감소 심부전(HFmrEF) 환자만을 대상으로 한 전향적인 무작위 임상연구는 진행된 바 없고 박출률 보존 심부전(HFpEF) 환자에 대한 연구의 하위 분석을 통해 일부 근거를 추정할 수 있어 약제 사용을 강력히 권고하기는 어려운 점이 있다.

박출률 보존 심부전(HFpEF) 치료

국내 다양한 연구를 통하여 박출률 보존 심부전 환자에서 ARB나 ACEI, 베타차단제, SGLT2 억제제, ARNI 약제는 예후 개선을 위해 사용을 고려할 수 있으며 울혈로 인한 증상에는 이뇨제(loop diuretics)가 추천되고 고혈압이 동반된 경우에는 티아지드(thiazide) 계통의 이뇨제가 유용할 수 있다.

심부전 치료에 사용하는 약물

1. 레닌-안지오텐신계(renin-angiotensin system, RAS) 차단제

1) 안지오텐신 변환효소 억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)

안지오텐신 I이 안지오텐신 II로 전환하는 것을 저해하여 혈관을 확장시켜 혈압을 낮추고 심장의 부담을 감소하여 심부전 환자의 증상을 호전시킨다. 이 약물과 관련된 부작용은 대부분 안지오텐신 억제와 키닌 분해 억제와 관련 있는데 기침이나 혈관 부종 등이 있다. 고칼륨혈증, 신부전, 심한 저혈압(SBP < 90 mmHg)인 경우 투약을 신중히 고려한다. (표 3)

표 3. ACEI 종류 및 용량

안지오텐신전환효소억제제	초기용량(mg)	목표용량(mg)
captopril	6.25 mg 1일 3회	50 mg 1일 3회
enalapril	2.5 mg 1일 2회	10~20 mg 1일 2회
fosinopril	5~10 mg 1일 1회	40 mg 1일 1회
lisinopril	2.5~5 mg 1일 1회	20~40 mg 1일 1회
perindopril	2 mg 1일 1회	8~16 mg 1일 1회
ramipril	2.5 mg 1일 2회	5 mg 1일 2회
trandopril	0.5 mg 1일 1회	4 mg 1일 1회

2) 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin receptor blocker, ARB)

안지오텐신II가 수용체에 결합하지 못하게 차단하여 혈관수축, 염분 및 수분 저류를 막아 혈압을 감소시켜 심장의 부담을 줄인다. ACEI와 달리 기침과 혈관부종 등의 부작용이 적어 상기 증상으로 투여가 어려울 경우 대체 약물로 사용할 수 있다. 고칼륨혈증, 신부전, 심한 저혈압(SBP < 90 mmHg)인 경우 투약을 신중히 고려한다. (표 4)

표 4. ARB 종류 및 용량

안지오텐신수용체 차단제	초기용량(mg)	목표용량(mg)
candesartan	4~8 mg 1일 1회	32 mg 1일 1회
losartan	25~50 mg 1일 1회	150 mg 1일 1회
valsartan	20~40 mg 1일 2회	160 mg 1일 2회

3) 안지오텐신 수용체-네프릴리신 억제제(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)

사쿠비트릴/발사르탄은 네프릴리신과 안지오텐신 수용체의 이중 억제제(dual inhibitor)로서, 심각한 혈관부종의 위험을 최소화한다. 신생심부전을 포함한 급성 심부전 악화로 입원한 환자나 ACEI나 ARB를 사용한 적이 없는 환자들에게 처음부터 ARNI를 사용하는 것은 임상적 이득이나 치료의 단순화, 수월성 등 측면에서 유리하여 1차 치료제로 사용하는 것은 타당하다. 초기용량은 48 mg/51 mg 1일 2회이며 목표용량은 97 mg/103 mg 1일 2회이다.

2. 베타차단제

- ① 기전: 심부전으로 심장수축력이 약해지면 수축에 박출되는 혈류량이 줄어드는 대신 박동수를 늘려서 보상하려 한다. 이때 베타차단제는 심장박동이 지나치게 빨라지는 것을 방지하고 혈압도 낮게 유지한다. (표 5)
- ② 사용금지: 2, 3도 방실 차단, 심각한 하지 허혈, 천식(심장 특이적 베타차단제는 조심스럽게 사용 가능)
- ③ 주의해야 할 약물(약물 상호작용): verapamil, diltiazem(중단), digoxin, amiodarone, ivabradine
- ④ 증량하는 방법: 안정적인 상황에서 소량부터 시작, 2주 이상 간격을 두고 2배로 증량, 목표용량까지 증량하나 환자가 참지 못하는 경우 최대량까지 증량-맥박수, 혈압, 증상(부종, 체중)을 모니터링 함

표 5. 베타차단제 종류 및 용량

베타 차단제	초기용량(mg)	목표용량(mg)
bisoprolol	1.25 mg 1일 1회	10 mg 1일 1회
carvedilol	3.125 mg 1일 2회	25 mg 1일 2회
metoprolol	12.5~25 mg 1일 1회	200 mg 1일 1회
nebivolol	1.25 mg 1일 1회	10 mg 1일 1회

3. 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)

ARB, ACEI 만으로 알도스테론을 억제하는 효과가 부족하여 알도스테론 수용체를 직접 차단하는 알도스테론 길항제(spironolactone, eplerenone)를 추가적으로 사용할 수 있다. 고칼륨혈증, 신부전 환자는 주의하여 사용하고 투여 후 1주, 4주째에 신기능 및 칼륨 농도를 평가한다. 스피로놀락톤은 남성에게 여성형 유방 및 유방 통증을 야기할 수 있다(에플레레논으로 대체).

4. 나트륨-포도당 공동수송체 2 억제제(sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2 inhibitor)

SGLT2 억제제(dapagliflozin, empagliflozin)는 당뇨병 유무와 상관없이 심부전으로 인한 입원 위험을 감소시키고 생존율을 증가시킨다. 그 기전은 Na^+/H^+ exchanger의 억제에 의한 심근 신호 전달의 변형뿐만 아니라 대사 및 항염증 기전에 의한 심장 보호 효과에 의한 것이다. 약물 복용 초기에 eGFR이 감소하는 것으로 알려져 있어 초기 신기능을 평가하고 정기적으로 모니터링해야 한다.

5. 이뇨제

체액 저류의 소견이 있는 심부전 환자에서 좌심실 수축기능 부전의 동반 여부와 관계없이 적정 체액량을 유지하기 위해 이뇨제를 사용해야 한다. (표 6)

- ① 이뇨제 사용의 일반 원칙: 체액량 조절에는 고리이뇨제(loop diuretics)가 적절하다. 용량은 환자의 체액 정도에 따라 증감한다.
- ② 주의사항: 심한 저칼륨혈증(칼륨 \leq 3.5 mEq/L, 신부전, 저혈압(SBP < 90 mmHg)인 경우 이뇨제에 의해 악화

표 6. 심부전 환자에서 사용하는 경구 이뇨제의 종류 및 용량

이뇨제	초기용량(mg)	통상적 유지용량	최대용량(mg)	작용시간
고리작용 이뇨제				
furosemide	20~40 mg 1회	40~240 mg	600 mg	6~8시간
torseamide	10~20 mg 1회	10~20 mg	200 mg	12~16시간
티아지드계 이뇨제				
hydrochlorothiazide	25 mg 1~2회	12.5~100 mg	200 mg	6~12시간
chlorthalidone	12.5~25 mg 1회	25~100 mg	100 mg	24~72시간
indapamide	2.5 mg 1회	2.5~5 mg	5 mg	36시간
metolazone	2.5 mg 1회	2.5~10 mg	20 mg	12~24시간
칼륨보존 이뇨제				
spironolactone	12.5~25 mg 1회	25~50 mg	50 mg	1~3시간
amiloride	5 mg 1회	5~10 mg	20 mg	24시간
병합요법(고리작용 이뇨제에 추가)				
metolazone	2.5~10 mg 1회			
hydrochlorothiazide	25~100 mg 1~2회			

[출처: 2022 심부전 진료지침(대한심부전학회)]

6. 바소프레신 V2 수용체 길항제(tolvaptan)

저나트륨혈증은 인지장애를 일으켜 주의력을 감소시켜 쉽게 넘어지게 할 수 있으며 심한 경우(혈중 나트륨 농도 125 mEq/L 미만) 의식소실을 유발할 수 있다. 용적과부하에 동반된 저나트륨혈증에서 바소프레신 V2 수용체 길항제는 인지기능을 유의하게 향상시키는 것으로 보고되었다.

7. 이바브라딘(ivabradine)

동방결절의 If channel을 선택적으로 억제하여 맥박수를 낮추는 작용을 하여 동율동(심박동이 일정한 리듬으로 반복되는 상태)인 환자에게만 효과적으로 작용한다. 좌심실 박출률 35% 이하, 맥박수 분당 70 회 이상, 표준 심부전 약물치료에도 증상이 지속되는 동율동의 심부전 환자에서 사용한다.

- ① 용법·용량: 초회 1회 5 mg, 1일 2회, 75세 이상 고령자는 초기 저용량(1일 2회, 1회 2.5 mg) 투여 고려, 분당 50회 미만 심박수 또는 서맥 증상이 지속되는 경우 투여 중단
- ② 사용주의: 중증(뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 IV) 또는 최근 4주 이내 급성 악화를 경험한 심부전 환자, 분당 50회 미만의 심박수, 중등도 간장애 환자, 만성 망막질환자, 서맥 악화 위험을 높이는 약물(digoxin, amiodarone, verapamil, diltiazem) 동시 복용 시 주의

8. 디곡신(digoxin)

디곡신은 근소포체(sarcoplasmic reticulum)의 Na^+/K^+ 펌프를 차단하여 세포내 나트륨 농도가 감소함에 따라 연쇄적으로 칼슘의 세포내 농도 증가를 일으킨다. 심방세동이 동반된 박출률 감소 심부전 환자에서 베타차단제를 사용해도 맥박조절이 잘 되지 않거나, 베타차단제 사용이 금기인 경우, 맥박조절을 위해 베타차단제의 대체제로 사용을 고려할 수 있다.

- ① 용법·용량: 0.125 mg 1일 1회로 시작하여 0.25 mg 1일 1회로 유지
- ② 사용주의: 소화기계 증상(식욕 부진, 오심, 구토), 신경계 증상(시각장애, 지남력 장애, 착란), 치명적인 부정맥도 발생 가능하므로 주의 깊게 관찰.

9. 베리시구왓(vericiguat)

sGC (soluble guanylate cyclase) 수용체 촉진제(receptor stimulator)로, cGMP (cyclic guanosine monophosphate) 생성을 늘리고, NO (nitric oxide) 민감도를 회복시킨다. ACEI(또는

ARNI), 베타차단제, 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)를 사용했음에도 불구하고 심부전 악화를 경험한 좌심실 박출률 45% 미만 심부전 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망률 또는 심부전 재입원을 감소시키기 위해 베리시구앗 사용은 도움이 될 수 있다.

약사 Point

- 박출률 감소 심부전 환자의 표준치료로 안지오텐신 수용체-네프릴리신 억제제(ARNI) 또는 안지오텐신 전환효소 억제제(내약성이 없는 경우 안지오텐신 수용체 차단제), 베타차단제, 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제), 나트륨-포도당 공동수용체 2(SGLT2) 억제제를 사용한다.
- 표준 약물치료 후 심부전 증상이 개선되고 좌심실 박출률이 40% 이상 향상된 경우에도 표준치료를 유지한다.
- 체액 저류의 소견이 있는 심부전 환자에서 좌심실 수축기능부전의 동반여부와 상관없이 적정 체액량을 유지하기 위해 이뇨제를 사용한다.
- 박출률 감소 심부전 환자의 표준 약물치료에도 불구하고 증상이 있으면서 박출률 감소가 지속적인 경우 2차 약제(이바브리딘, 베리시구앗, 디곡신)를 추가하여 사용한다.
- 박출률 경도감소 심부전, 박출률 보존 심부전 치료를 위해 안지오텐신 수용체-네프릴리신 억제제(ARNI) 또는 안지오텐신 전환효소 억제제(내약성이 없는 경우 안지오텐신 수용체 차단제), 베타차단제, 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제), 나트륨-포도당 공동수용체 2(SGLT2) 억제제를 사용할 수 있다.

참고문헌

1. McDonagh TA., Metra M, Adamo M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA.) of the ESC. Eur Heart J. 2021 ; 42 : 4901.

2. McDonald M, Virani S, Chan M, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update : Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2021;37:531-46
3. Butler J, Usman MS, Khan MS, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure : systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2020 ; 7 : 3298-309
4. Byung Su Yoo, MD Oral pharmacological treatment of congestive heart failure. *J Korean Med Assoc* 2015 March; 58(3): 237-244
5. Choi KH, Lee GY, Choi JO, et al. Effects of angiotensin receptor blocker at discharge in patients with heart failure with reduced ejection fraction : Korean Acute Heart Failure (KorAHF) registry. *Int J Cardiol.* 2018; 257:168-76.
6. John J.V. McMurray, M.D et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008
7. Milton Packer, M.D. et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424
8. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010; 376:875-85.
9. Vaduganathan M, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020 Jul 11;396(10244):121-128.
10. 2022 심부전 진료지침(대한심부전학회)
11. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline
12. 약학정보원. <http://www.health.kr/>
13. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/search>