



Pharmacotherapy Today

관상동맥질환의 약물요법

저자 김광준
 목포대학교 약학대학
 약학정보원 학술자문위원

개요

관상동맥은 심장에 혈액을 공급하는 매우 필수적인 혈관이며, 관상동맥에 형성된 죽상동맥경화증은 허혈성 심질환과 급성심근경색의 주된 원인이 된다. 허혈성 심질환에서 흉통이 발생할 경우 nitroglycerin 설하정 또는 스프레이를 투여하여 증상을 완화시킨다. 흉통의 발현 예방을 위해서는 nitrates 경구제나 경피제, 베타차단제, 칼슘채널차단제 등을 사용하며, 혈전의 생성을 억제하기 위해서는 항혈소판제를 사용한다. 급성관상동맥증후군의 발생으로 입원한 경우 초기 치료 시 심근의 산소 요구량 감소를 위해 베타차단제와 칼슘통로차단제를 사용하며, 통증 조절을 위한 morphine을 투여하게 된다. 또한, 관상동맥의 혈관 확장을 통한 심근의 산소공급량을 늘리기 위해 nitroglycerin 과 산소공급을 시행하게 된다. 죽상경화반의 파열에 의한 응고기전의 항진 상태를 차단하기 위해서 항혈소판제 및 항응고제를 투여하게 되며, STEMI 환자에서는 혈전용해제를 필요에 따라 투여하게 된다. 급성관상동맥증후군 환자의 심혈관 사건 예방을 위한 주요약물로는 aspirin과 베타차단제, 안지오텐신 전환효소저해제, 안지오텐신 수용체차단제, 그리고 스타틴제제 등이 있다.

키워드

관상동맥질환, coronary artery disease, 관상동맥, 죽상동맥경화, 허혈성 심질환, 급성심근경색

관상동맥 관련 주요 질환

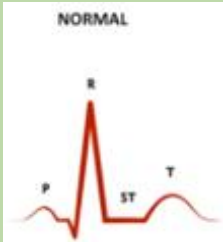
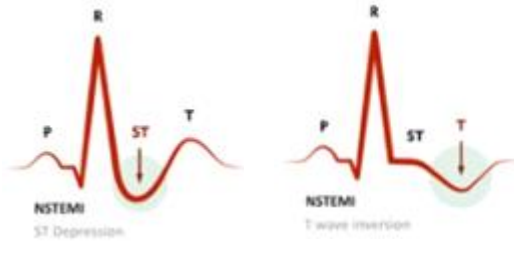
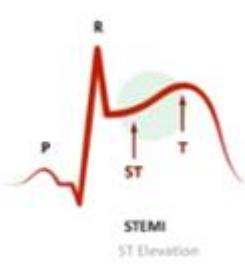
관상동맥은 심장을 둘러싸고 있는 형상이 왕관 모양과 유사하다고 하여 붙여진 이름으로, 우측 관상동맥(right coronary artery)과 좌측 주관상동맥(left coronary artery)으로부터 갈라져 나간 좌회선동맥(left circumflex artery)과 좌전하행동맥(left anterior descending artery) 등 크게 세 개의 주요 혈관으로 구성되어 있다. 관상동맥의 핵심 역할은 심장의 운동을 위해 필요한 혈액과 산소 등을 원활하게 공급하는 것인데, 죽상동맥경화증(atherosclerosis)이 악화될 경우 관상동맥이 막히거나 혈류의 흐름이 제한되게 된다.

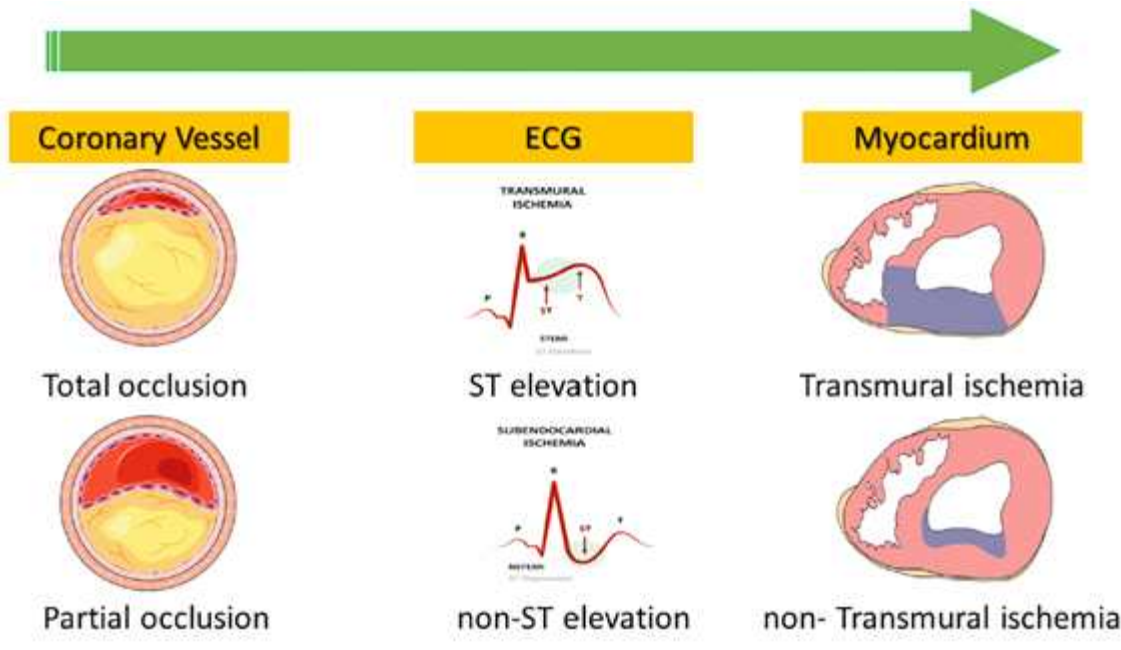
죽상동맥경화증은 관상동맥의 혈관벽 내부에 덩어리처럼 뭉친 죽상경화반이 형성되는 것으로, 이는 혈류에 증가된 LDL 콜레스테롤이 혈관벽 내부의 지질 산화 및 염증반응을 촉진시키면서 유발되게 된다. 죽상동맥경화가 악화될 경우 허혈 증상 및 혈관의 폐쇄, 혈관 내막의 파열로 인한 혈전 및 색전의 생성을 유발하게 되며, 관상동맥의 주요질환인 허혈성 심질환(ischemic heart disease)과 급성심근경색(myocardial infarction)을 초래하게 된다.

허혈성 심질환은 원인 및 증상에 따라 만성안정형협심증, 변이형협심증, 불안정성협심증으로 분류한다. 만성안정형협심증은 수개월 간 증상이 변화 없이 안정적인 상태로 운동을 하거나 무리한 신체활동을 할 때 심장에 통증이 발생하는 경우이며, 변이형협심증은 관상동맥의 경화가 관찰되지 않음에도 관상동맥의 수축 및 경련에 의해 안정시에도 흉통이 발생하는 상태를 말한다. 불안정성협심증은 관상동맥조영술 검사 시 심한 동맥경화증이 관찰되며 최근 2~3개월 사이에 증상이 자주, 쉽게, 그리고 오래 발현되는 상태로 휴식이나 nitroglycerin을 투여를 통해서도 증상이 완화되지 않는 상태를 말한다. 불안정성협심증의 경우 급성심근경색증과 함께 급성관상동맥증후군(acute coronary syndrome, ACS)로 분류되게 된다.

표 1. 급성관상동맥증후군(ACS)의 유형별 특징

급성관상동맥증후군의 유형	ST 분절 비상승(NSTEMI-ACS)		ST 분절 상승(STEMI-ACS)
	불안정협심증	ST 분절 비상승 심근경색(NSTEMI)	ST 분절 상승 심근경색(STEMI)
전형적 흉통	점진적으로 증가 혹은 새로 발생한 심한 흉통	- 지속적으로 빠개지는 듯한 흉통 - 일반적인 협심증보다 더 심하고 더 넓게 방사되는 흉통	
혈청 심근효소 증가	없음		있음

<p>ACS 유형별 심전도 파형의 특징</p> 	 <p>- ST 분절 하강 - T파 역위 소견이 있을 수도 있음</p>	 <p>- ST 분절 상승, Q파</p>
<p>관상동맥의 폐쇄정도에 따른 심전도 파형과 심근경색 부위</p>		



(참고. Tziakas, D., Chalikias, G., Al-Lamee, R., & Kaski, J. C. (2021). Total coronary occlusion in non ST elevation myocardial infarction: Time to change our practice?. International Journal of Cardiology, 329, 1-8.

급성관상동맥증후군은 죽상경화반(atherosclerotic plaque)의 파열 부위에 혈소판이 활성화되면서 생성된 혈전에 의해 혈관이 폐쇄되는 상태로, 적절한 치료가 이뤄지지 않을 경우 심근의 괴사로 인한 비가역적인 손상을 초래하게 된다. 급성관상동맥증후군은 전형적인 흉통의 증상과 혈청 심근효소 증가여부, 심전도 파형의 특징에 따라 불안정협심증, ST 분절 비상승 심근경색(non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI), ST 분절 상승 심근경색(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)으로 구별하게 된다. STEMI는 관상동맥이 완전히 막힌 상태로 ST 분절 상승이 특징적으로 관찰되며 빠른 처치가 이뤄지지 않을 경우 심장근육의 안쪽 벽부터 바깥 쪽 벽까지 광범위한 괴사

를 유발하게 된다. NSTEMI는 부분적으로 관상동맥이 막힌 상태로 심장근육의 안쪽 벽 부위의 괴사를 유발하게 된다.

관상동맥 질환 치료목표

기본적인 치료목표는 주요 관상동맥질환의 발생을 예방하는 것으로, 이를 위해 금연, 비만 조절을 위한 운동, 식단의 조절과 같은 생활습관 조절이 필요하다. 허혈성 심질환의 치료목표는 흉통의 빈도와 정도를 최소화하여 환자의 일상적인 활동 기능을 최대화하는 것이다. 급성관상동맥증후군의 치료목표는 초기 치료 시에는 관상동맥 폐색부위의 혈류를 복원함으로써 허혈성 흉통 해소 및 비정상적인 심전도 소견을 정상화하는 것이며, 장기 치료 시에는 심근경색의 재발과 뇌졸중, 심부전 등의 추가적인 심혈관계 사건을 예방하는 것이다.

국내 관상동맥질환 약물요법

1. 허혈성 심질환

허혈성 심질환에서 흉통이 발생할 경우 일차적인 치료로 nitroglycerin 설하정 또는 스프레이를 투여하게 된다. 흉통의 발현 예방을 위해서는 nitrates 경구제나 경피제, 베타차단제, 칼슘채널차단제를 사용하게 된다. 베타차단제는 고혈압, 심근경색, 편두통이 있는 환자에서 1차 치료제로 사용되며, 칼슘차단제는 천식 및 만성폐쇄성폐질환 등 베타차단제가 금기인 환자에서 1차 치료제로 사용할 수 있다. 혈전의 생성을 억제하기 위해서는 항혈소판제로 aspirin을 사용하며, aspirin 금기일 경우 clopidogrel을 사용할 수 있다.

2. 급성관상동맥증후군

급성관상동맥증후군의 발생으로 입원한 경우 초기 치료 시 심근의 산소 요구량 감소를 위해 베타차단제와 칼슘통로차단제를 사용하며, 통증 조절을 위한 morphine을 투여하게 된다. 또한, 관상동맥의 혈관확장을 통한 심근의 산소공급량을 늘리기 위해 nitroglycerin과 산소공급을 시행하게 된다. 죽상경화반의 파열에 의한 응고기전의 항진 상태를 차단하기 위해서 항혈소판제 및 항응고제를 투여하게 되며, STEMI 환자에서는 막힌 관상동맥의 재관류를 위한 경피적 관상동맥중재술을 병원도착 후 120분 이내에 시행하기

어려운 상황에서 혈전용해제를 필요에 따라 투여하게 된다. 급성관상동맥증후군 환자의 심혈관 사건 예방을 위한 주요약물로는 항혈소판제와 베타차단제, 안지오텐신 전환효소저해제, 안지오텐신 수용체차단제, 그리고 스타틴제제가 있다.

약물별 정보

1. Nitrates

Nitrates는 관상동맥과 전신의 동맥, 정맥을 이완시키는 작용을 하며 nitroglycerin (NTG)과 isosorbide dinitrate (ISDN), isosorbide mononitrate (ISMN)가 있다.

속효성 nitroglycerin은 흉통 발생 시 0.4~0.6 mg을 설하정이나 스프레이로 투여하며 흉통이 조절되지 않으면 5분 후 재투여하도록 한다. 15분 이내에 3회까지 복용이 가능하나 20~30분 이상 흉통이 지속되면 급성관상동맥증후군으로 진행됨을 의미하기 때문에 신속히 응급실로 이동이 필요하다. Nitroglycerin은 복용 시 혈압의 급격한 감소로 어지러움이나 두통이 있을 수 있기 때문에 앉은 상태에서 복용하는 것이 좋다. 설하정은 휘발성이 있기 때문에 반드시 사용 후 마개를 닫아 보관해야 하며 습도와 직사광선을 피해야 한다. 유효기간의 경우 설하정은 6~12개월 정도, 스프레이는 3년 정도이다.

Isosorbide dinitrate (ISDN)와 isosorbide mononitrate (ISMN)는 급성 흉통 발현의 예방목적으로 사용하며 경구제와 경피흡수제, 스프레이제 등이 있다. 지속성 제제는 장기간 사용 시 내성의 발현을 피하기 위해 10~12시간의 비투여 간격을 두고 투여하는 것이 좋다. 1일 3회 요법의 경우 마지막 용량을 이른 저녁인 5시 정도에 하는 것이 좋으며, 1일 2회 요법의 경우 오전 7시와 오후 2시로 복용시간을 설정할 수 있다. 부작용으로 두통이 흔하며, 어지러움과 저혈압 등이 있을 수 있다. 약물 농도가 낮은 시간 동안은 베타차단제와 칼슘차단제 등을 병용요법으로 사용할 수 있다.

2. Aspirin

Aspirin은 저용량(75~100 mg/day) 투여를 통한 혈전 예방효과가 있어 대표적인 항혈소판제로 사용되고 있다. Aspirin은 혈소판의 활성화 경로 중 cyclooxygenase-1(COX-1)을 비가역적으로 불활성화시켜 thromboxane A2(TXA2)의 생성을 억제하는 작용기전을 가지고 있다. 그러나 aspirin 단독 사용 시

약물 저항성이 일부 나타나(약 5~45% 정도) 기대하는 심혈관질환 예방효과를 얻지 못하는 경우도 있어 혈관 내 스텐트 삽입으로 인해 혈전생성의 억제가 적극적으로 필요한 경우에는 P2Y12 수용체 억제제와의 병용요법이 사용되기도 한다.

3. P2Y12 수용체 억제제

P2Y12 수용체 억제제에는 ticlopidine(1세대), clopidogrel(2세대), prasugrel(3세대), ticagrelor(3세대) 등이 있으며, 이 약물들은 COX-1을 불활성화 시키는 aspirin과는 달리 혈소판의 P2Y12 수용체를 불활성화시켜 혈소판 응집을 억제하는 기전을 가지고 있다. Ticlopidine은 혈소판 감소증, 백혈구 감소증과 같은 부작용으로 사용빈도가 높지 않다.

Clopidogrel은 그 자체로는 약리활성이 없는 전구체 약물(prodrug)이다. Clopidogrel이 약리 활성이 나타나기 위해서는 간 대사효소인 CYP450에 의한 대사 과정을 거쳐야하기 때문에, 간 대사효소의 개인차에 따른 약효의 차이가 발생할 수 있어 주의가 필요하다. 유전자 변이로 인해 태생적으로 CYP2C19의 활성이 부족한 환자나 약물의 상호작용(omeprazole, esomeprazole 등의 PPI)에 의해 CYP2C19 활성이 저하된 환자의 경우 항혈소판 효과가 감소할 수 있으므로 주의가 필요하다.

Prasugrel도 전구체 약물(prodrug)이기 때문에 이 또한 약리활성을 나타내기 위해 간 대사효소의 대사과정을 거쳐야 한다. 하지만 prasugrel은 2단계의 간대사과정이 필요한 clopidogrel과 달리 1단계의 간대사과정만을 필요로 하며 개인에 따른 약효의 차이가 적은 장점이 있다. Prasugrel은 clopidogrel과 비교하여 항혈전 효과가 강하나 출혈 부작용이 더 큰 것으로 알려져 있다.

Ticagrelor는 전구체 약물이 아닌 활성형 약물로 onset이 빠르며 가역적으로 ADP 수용체를 억제하여 항혈소판 효과를 나타내게 된다. Ticagrelor는 급성관상동맥증후군 환자의 허혈성 사건이나 스텐트 혈전증(stent thrombosis)의 발생을 예방하기 위한 용도에서 clopidogrel보다 더 효과적인 것으로 알려져 있다. CYP3A4 유도제(rifampin, carbamazepine 등)나 CYP3A4 억제제(diltiazem 등)와 병용 시 ticagrelor의 혈중농도에 영향을 줄 수 있어 주의가 필요하다.

4. 베타차단제

베타차단제는 심혈관의 허혈성 증상과 관련된 협심증이나 심근경색을 주요 적응증으로 하여 사용되고

있다. 베타차단제는 교감신경반사 저하와 말초에서의 norepinephrine 분비 차단, 신장에서의 renin 분비 감소 등의 작용을 보이며, 심박수를 낮추는 효과(negative chronotropic effect)와 심근의 수축력을 감소시키는 효과(negative inotropic)를 통해 심박출량을 감소시켜 혈압 및 심장의 부담을 낮추는 작용기전을 가지고 있다.

경구 베타차단제는 급성심근경색 환자에서 급성심부전이나 저박출량 상태, 심인성 쇼크의 위험 등과 그 밖에 베타차단제의 사용이 금기인 경우를 제외하고 첫 24시간 이내에 투여를 시작하고 적어도 3년 이상 치료를 지속하는 것을 권고하고 있다. 급성관상동맥증후군 상태에서는 여러 베타차단제 중 metoprolol과 carvedilol이 주로 사용된다. 다만 베타차단제 금기이거나 베타차단제와 nitrates를 사용함에도 허혈증상이 재발하는 경우에는 verapamil, diltiazem 같은 non-dihydropyridine계 칼슘통로차단제를 투여할 수도 있다.

5. 칼슘채널차단제

칼슘차단제는 산소요구량 감소와 관상동맥의 확장 및 관상동맥의 수축 예방을 통해 흉통의 빈도와 기간을 감소시킨다. Verapamil과 diltiazem은 nifedipine 보다 혈관의 확장과 혈압강하 효과는 적지만 심근 수축력의 저하 효과는 더 크며, 맥박을 감소시키거나 거의 영향이 없다. Nifedipine은 혈관확장의 반동으로 인해 맥박이 증가할 수 있으며 심근수축력 저하 효과는 거의 없는 것으로 알려져 있어 오히려 협심증을 악화시킬 수 있다. Nifedipine은 변이형협심증에서는 관상동맥 수축의 완화 효과가 있어 선택약제로 사용된다. 부작용으로는 혈관확장에 의한 부종과 홍조, 두통, 어지러움 등이 있으며, 노인에서는 변비 부작용이 심하다.

6. 안지오텐신 전환효소저해제(ACEi), 안지오텐신 수용체차단제(ARB)

안지오텐신 전환효소저해제(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEi)와 안지오텐신 수용체차단제(angiotensin II receptor blocker, ARB)는 급성심근경색 후 심실 재형성의 억제와 심부전 발생 감소, 허혈성 심장사건의 재발 감소 효과를 가지고 있어 급성심근경색 환자에서 "심장약"으로서의 역할을 가지게 된다. STEMI 환자에서는 금기사항이 없는 한 첫 24시간 이내에 안지오텐신 전환효소저해제(ACEi)를 먼저 사용하여 투여를 시작하며 불내성 환자에서는 안지오텐신 수용체차단제(ARB) 투여를 고려해 볼 수 있다.

7. 스타틴제제

스타틴은 LDL 수치가 높은 고지혈증의 조절을 위한 1차 선택약물로, 관상동맥질환자에서는 LDL 수치 저하효과와 함께 혈관 내피세포의 기능장애 호전, 혈소판 응집억제에 의한 혈전 형성 방해 등의 다면적인 작용을 기대하며 사용한다. 1세대 약물로는 lovastatin, pravastatin, fluvastatin 등이, 2세대 약물로는 simvastatin, atorvastatin 등이, 3세대 약물로는 rosuvastatin, pitavastatin 등이 있으며 세대가 올라갈수록 혈중 LDL 수치 저하 효과가 강력한 것으로 알려져 있다. 스타틴은 콜레스테롤의 전구체인 HMG-CoA의 환원효소를 경쟁적으로 억제하는 작용을 통해 간에서 콜레스테롤이 합성을 억제하게 된다. 급성심근경색증에서는 고강도 스타틴 요법(atorvastatin 40~80 mg/day 또는 rosuvastatin 20~40 mg/day)이 권장되며, 치료목표는 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮추거나 LDL 콜레스테롤의 기저수치를 50% 이상 감소시키도록 권장하고 있다. 투여 대상 환자 중 초고위험군의 경우 LDL 콜레스테롤의 일반적 치료 목표인 70 mg/dL 이하에서도 투여를 고려할 수 있다. 고강도 스타틴 요법의 효과는 환자의 콜레스테롤 수치가 정상치이더라도 유효하기 때문에 모든 급성관상동맥증후군 환자에게서 권장되며, 기존에 저용량의 스타틴을 복용하고 있었던 환자도 고강도 스타틴으로 전환하는 것을 고려할 수 있다. 다만 75세 이상의 환자에서는 부작용 위험이 커 중강도의 스타틴 요법을 시행할 수 있다.

스타틴 투여 후에도 LDL-C 농도가 치료 목표에 도달하지 않을 경우 용량을 최대한 증량시켜 투여하는 것이 권고되나 근육관련 등의 부작용 발생 위험성을 고려하여 용량 증량 대신 ezetimibe와 같은 다른 계열의 지질강하제를 병용하는 방법을 택할 수 있다. 드문 경우에는 PCSK9 억제제까지 추가하는 것을 고려할 수 있다.

스타틴의 투여는 위와 같은 효과로 인해 심뇌혈관질환의 발생 위험을 감소시키는 효과가 있지만 뇌출혈의 위험을 증가시킬 수 있다는 보고가 있어 출혈성 뇌졸중 환자에서는 사용이 권고되지 않는다. 또한 스타틴의 고용량 투여 시 당뇨병이 신규로 발생할 수도 있다는 보고가 있으나 이에 대한 장기적 위험성이 아직까지는 불명확하며, 스타틴 투여로 인한 심혈관질환의 예방효과는 확실하기 때문에 음식조절 및 생활습관 개선 등을 병행하며 스타틴 치료를 지속하는 것이 바람직하다.

8. 혈전소용해제

혈전소용해제는 plasminogen을 plasmin으로 활성화하여 fibrin을 분해하는 작용기전을 가지고 있다. 혈전용해제에는 alteplase (t-PA), tenecteplase (TNK-tPA), reteplase (rPA, 국내 미승인),

unrokinase, streptokinase 등이 있으며, 이 가운데 alteplase, tenecteplase, reteplase는 피브린 특이성이 있는 약물로 비특이성 약물에 비해 선호된다. 그러나 출혈의 위험성이 있어 두 개내 출혈 병력이 나, 3개월 이내에 허혈성 뇌졸중 병력, 활동성 출혈 또는 출혈 경향이 있는 등의 절대적 금기상황에서는 투여할 수 없다. 또한, NSTEMI 환자에서는 폐색을 유발한 혈전이 섬유소보다는 주로 혈소판이 풍부하기 때문에 병변 부위에서의 섬유소용해 작용이 크지 않으며 오히려 뇌와 같은 미세혈관의 섬유소용해 작용을 통해 출혈을 증가시킬 위험성이 있어 사용이 권장되지 않는다.

Alteplase (t-PA)는 급성심근경색증의 증상 발현 후 투여시작 시간(6시간 이내 투여를 시작하는 경우 90분 투여요법, 6~12시간 이내에 치료하는 경우 3시간 투여요법)과 체중(65 kg 기준)에 따라 총 투여량이 달라지게 된다.

Tenecteplase (TNK-PA)는 체중에 따라 최고 10,000단위까지 투여되며 약 10초 동안 단회 정맥 bolus로 투여한다.

약사 Point

- 관상동맥질환의 발생 및 악화 예방을 위해서는 약물치료와 함께 금연, 비만 조절을 위한 운동, 식단의 조절과 같은 생활습관 조절이 함께 필요하기 때문에 복약상담 시 약사의 관심과 적극적인 독려가 필요하다.
- 허혈성 심질환의 급성 흉통의 조절의 위해 사용하는 속효성 nitroglycerin의 올바른 사용법 및 보관법, 5분 간격으로 3회까지 투여함에도 효과가 없을 때의 대처법에 대해 주의 깊은 복약지도가 필요하다.
- 급성관상동맥증후군 환자는 추가적인 심혈관계 사건의 예방을 위해 항혈소판제와 베타차단제, 안지오텐신 전환효소저해제(ACEi), 안지오텐신 수용체차단제(ARB), 그리고 스타틴제제 등의 투여가 필요하며 복약순응도 향상을 위해 각 약물의 투여목적에 대한 복약지도가 중요하다.
- 항혈소판제로 인한 출혈위험성과 수술 전 중단 필요성에 대해 복약지도가 필요하다.

참고문헌

1. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019 Aug 16;5(1):56.
2. Tziakas, D., Chalikias, G., Al-Lamee, R., & Kaski, J. C. (2021). Total coronary occlusion in non ST elevation myocardial infarction: Time to change our practice?. International Journal of Cardiology, 329, 1-8.
3. ADHYARU, Bhavin B.; JACOBSON, Terry A. Safety and efficacy of statin therapy. Nature Reviews Cardiology, 2018, 15.12: 757-769.
4. Robert J. DiDomenico, Paul P. Dobesh, Shannon W. Finks. (2021). Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, 11e.
5. 전두수. 급성 관상동맥증후군의 진단과 치료. Journal of the Korean Medical Association, 2017, 60.7: 568-576.