

울혈성 심부전의 최신 치료 동향

이승곤, 현창백 / 강원대학교 수의학부(대학) 소동물 내과교실

서론

심부전증은 심장의 수축기능이나 이완기능의 장애로 인해 발생하는 임상적인 증후군을 말한다.¹² 심부전증이 발생하면 저하된 심장의 능력을 보상하기 위해 심근, 신장, 신경호르몬계는 저하된 심장의 능력에 대한 보상작용을 한다. 심박출량(Cardiac output)을 유지하기 위한 이러한 보상기전에 의해 심장은 일시적으로 기능이 유지되지만 시간이 지남에 따라 심장은 1. 보상기전의 활성화에 의한 cardiac remodeling과 2. 보상기전을 능가하는 심장 자체의 기능 부전에 의하여 심부전증은 악화된다.^{12,15} 그렇기 때문에 심부전의 치료는 발현된 증상に対する 대증 요법과 cardiac remodeling을 최소화하면서 이로 인한 속발성 증상을 예방하거나 완화시키는데 중점을 두어야 한다. 예를 들면, 심기능이 저하되면 신장의 관류량의 저하로 인해서 신전성 신부전이 동반하게 되고, 신부전이 일어나면 심부전증에 대한 보상기전과 약물 요법을 교란하고 심장에 대한 부담을 가중시켜 심부전을 악화시킨다.³ 그렇기 때문에 심부전의 치료약물을 선택하고 환축을 효율적으로 관리하기 위해서는 심장의 신경계, 신장, 신경호르몬계 사이의 관계를 종합적으로 고려해야 한

다. 대부분의 심부전증의 원발요인이 외과적인 방법이나 내과적 처치로 완치가 되는 경우가 드물기 때문에 심부전의 치료의 목적은 임상증상의 개선을 통해서 환축의 생존기간을 연장시키고, 생존기간 동안 안락한 삶을 유지하게 하는 것이다.⁹ 심부전의 치료를 위해서는 환축의 상태, 적절한 약물의 선택과 용량의 조절을 바탕으로 한 장기적인 치료계획이 필요하다. 따라서 본 기고에서는 국내에서 가장 많이 발생하는 소형견의 이첨판 퇴행성 판막질환(mitral valve disease; MVD)에 의한 울혈성 심부전증(congestive heart failure)에 중점을 두고, 지금까지 밝혀진 심부전증의 병태생리(pathophysiology)와 최신의 치료방향에 대해 고찰하고자 한다.

심부전증의 병태생리(Pathophysiology of heart failure)

심부전증은 크게 전방 박출성 부전(forward heart failure)과 후방 역류성 부전(backward heart failure)으로 나눌 수 있다. 전자의 경우, 심근부전에 의해 심실내 혈액이 심실 유출로(outflow tract; OFT)를 통해 충분히 박출되지 못

함으로써 동맥압을 유지할 수 없는 경우를 말하고, 후자의 경우, 방실판막(atrioventricular valve; AV valve)의 폐쇄부전에 의해 심실내 혈액의 일부가 심방으로 역류되거나 심실 내강이 좁아져 심방내 혈액이 심실로 유입되지 못하여 혈액이 정체되는 경우를 말한다.² 전방 박출성부전은 정상 이하의 심박출량에 따른 말초 관류감소를 유발하여 허약, 약한 운동 내성, 말단 저체온증, 모세혈관 충만 시간 지연 같은 임상증상을 발현시킨다. 후방성 역류성부전의 경우, 심방내 혈액 정체에 의한 말초 혈관의 정수압의 상승이 원인이 되어 간종대, 비장종대, 경정맥 노장 같은 울혈 소견과 폐부종, 복수, 흉수 같은 체액 저류의 임상증상을 발현시킨다.^{2,12}

심부전증은 다시 우심성 부전(right sided failure)와 좌심성 부전(left sided failure)로 분류할 수 있다. 우심성 부전은 해부학적으로 전신을 통해 되돌아 오는 혈액을 받아들이는 우측 심장의 장애를 말하며 전신 순환을 받아들이기 때문에 장애가 일어나면 주로 혈액 정체와 관련된 복수, 흉수, 말초 부종 같은 임상증상이 주로 나타나며, 좌심성 심부전은 폐순환의 혈액을 받아드리기 때문에, 폐부종과 이와 관련된 호흡곤란증상이 주로 나타난다.^{17,18} 고양이의 경우, 독특한 폐 간질의 구조 때문에 폐에 울혈이 발생했을 때 개나 사람과 달리 간질성 폐부종과 흉수 같은 소견이 관찰되어 진단을 어렵게 하기도 한다.¹⁹

마지막으로, 심부전증은 수축기 장애(systolic dysfunction)와 이완기 장애(diastolic dysfunction)로 분류된다. 수축기 장애는 여러 가지 요인에 의해 심근이 심실내 저류된 혈액을 충분히 박출할 수 없는 장애를 말하고 이완기 장애는 심실의 이완 기전을 방해하는 여러 가지 요인에 심실의 혈액 충만이 방해 받는 장애를 말한다. 수

축기 장애는 주로 심장의 전부하(preload)를 증진시키는 판막의 폐쇄부전증에 의해 유발되고 고혈압 같은 말초 혈관 저항성 증가에 의한 후부하(afterload) 증가 또한 심실 수축기 장애에 원인이 되기도 한다. 이완기 장애는 심낭수나 흉수 같은 cardiac tamponade나 심실비대에 의한 심실의 경도(stiffness) 증가가 심실의 이완 기능 저하에 대표적인 요인이다.^{2,16}

전부하(Preload)의 증가는 심실내 용적을 증가시키므로(volume overload) 심실은 이에 반응하여 내강이 편심성으로 확장되고(eccentric hypertrophy) 궁극적으로 심근세포가 stretch되어 심실벽이 얇아지고 수축력이 저하되는 cardiac remodelling이 유발된다. 반면 후부하(afterload)의 증가는 심실이 증간된 말초 혈관저항성 때문에 보다 강한 수축이 일어나기 때문에(pressure overload) 심실 내강은 중심성으로 비대되고(concentric hypertrophy), 심근세포 자체는 비대되고 심실벽 자체도 두꺼워지는 cardiac remodeling이 일어나게 된다.^{12,16}

소동물에서 가장 흔히 볼 수 있는 MVD의 경우,¹¹ 이첨판 폐쇄부전에 의해 좌심실의 혈액이 좌심방으로 역류되어(backward failure) 폐정맥에 혈액이 정체되어 폐부종이 발생하게 되고(left sided heart failure) 심장은 부족한 cardiac output을 보상하기 위해 심박수가 빨라지면서 심실로 유입되는 혈액량이 증가하게 되고(volume overload), 이로 인해 심실의 내강은 넓어지고 심실근은 얇아지는 cardiac remodeling이 일어나게 된다(eccentric hypertrophy).^{12,16} 이러한 퇴행성 판막 질환은 62%가 이첨판에, 32.5%는 이첨판과 삼첨판의 동시 발생하고, 1.3%는 삼첨판에 이환되고 판막이환 부위에 따라 임상 소견에 차이가 있다.¹¹

심부전증의 약물 치료 전략

심부전증의 치료는 NYHA(New York Heart Association) class에서 정한 심장질환의 정도에 따른 임상적 분류(Grade I~IV)에 따라서 약간의 차이가 있지만, 치료의 기본 방향은 1. 심박출량을 적절하게 유지해주고 2. 폐부종이나 복수 같은 체액 저류를 경감시켜주며, 3. 심장에 작업부담을 완화시켜주고 4. 심부전증에 의해 속박하는 부정맥이나 혈전증을 조절하고 예방하며 5. 다른 장기에 생기는 합병증을 예방하는 방향으로 설정되어야 한다.^{31,41}

이러한 목적을 위해 사용되는 주요 약물은 이노제(예:furosemide, spiro lactone), angiotensin converting enzyme inhibitor(ACEi)(예:enalapril), 강심제(예:digitalis, pimobendan), 혈관 확장제(예:nitrates, hydralazine), 항부정맥제(예:diltiazem, propranolol) 및 혈전치료제(예:heparin, aspirin) 등이 있다.¹

심부전증의 치료 전략

급성 심부전증의 치료전략

대부분의 급성 심부전은 폐수종, 복수, 흉수 등이 심해지면서 발생하게 된다. 심부전으로 의심되는 응급환축이 내원을 할 경우에는 최소한의 검사를 통해서 환축의 가장 시급한 문제부터 처치를 해야 한다.¹ 만일 기본검사에서 심부전으로 인한 호흡곤란으로 밝혀지면, 폐부종을 완화시키고, 조직에 산소공급을 증진시키며, 동맥압을 유지시켜주며, 혈압과 심전도의 변화를 모니터링 해야 한다. 급성 심부전의 환축이 내원할 경우에는 환축의 질병 상태에 따라서 다음과 같은 응급처치를 해야 한다. 심한 임상증상을 보이는 환축은 진단 검사를 하기 전에 응급처치를 통해 환축의 증상을 개선시

킨 후에 진단검사를 실시해야 한다. 환축의 상태에 따른 급성 심부전의 처치 요령은 다음과 같다.

FON: Furosemide, Oxygen, Nitroglycerin (혹은, nitroprusside)

이 처방법은 경증이나 중등도의 폐부종 소견을 보이는 환축에 효과적이다. 1~2시간간격으로 furosemide를 4~5mg/kg의 용량으로 정맥주사한다. 사람의 경우에 이러한 bolus의 이노제 투여에 효과가 나타나지 않을 경우에는 CRI(constant rate infusion)을 하며, 이노제효과가 더욱 강화된다는 보고가 있다.⁵ 이노제를 투여한 후에는 지속적으로 환축을 모니터링하고, 임상증상의 개선이 확인이 되면, furosemide의 용량을 2mg/kg까지 줄이고 투여간격은 점진적으로 길게한다. 2% Nitroglycerine은 toy breed에서 대형견까지 0.5~2 inch의 용량으로 투여한다.^{1,2} 한번 붙이면 8시간 정도 일정하게 효과가 지속된다.¹⁴ 귓바퀴(pinna)에 적용시에도 비장혈관 이완작용과 같이 효력이 나타난다고 한다. Nitroglycerin은 동맥압을 10~15%까지 감소시키며, 이완기압과 심박수에 대한 영향은 작다고 한다.¹⁴ 만일 여기에 반응이 없는 불응기의 환축은 nitroprusside를 정맥주사한다. 이러한 처치를 하는 과정에서 환축은 산소케이지에 넣어서 항상 산소공급(5 L/min)을 해주어야 한다.

FON-H: Furosemide, Oxygen, Nitroglycerine ointment 및 Hydralazine

이 처방법은 중등도에서 심등도의 좌심성 울혈성 심부전의 치료에 효과가 있다. 이첨관 부전에 의한 좌심성 울혈성 심부전의 경우에는, DCM에 비해서 비교적 말기까지 동맥압의 유지가 잘 된

다.¹⁵ Nitroprusside에 잘 반응하지 않는 환축에 적용할 수 있는 약물이 hydralazine이다.² 그렇기 때문에 가장 빠르고 강한 혈관이완 작용을 하는 hydralazine을 투여하고, 혈압을 잘 모니터링 하면 신속한 부종경감 효과를 기대할 수 있다.

FON-D: Furosemide, Oxygen, Nitroglycerine ointment 및 Dobutamine

이 처방법은 심원성 속(shock)의 위험성이나 그 증상을 나타내는 환축을 치료할 때 적용하는 방법이다. 저혈압과 침울의 증상을 보이는 환축에 dobutamine을 투여할 경우, 심근의 수축력을 강화시키며 심박수를 증가시키고, 동맥혈관을 수축 시킴으로써 동맥혈압이 증가하게 된다.²¹

만성 심부전증의 치료전략

급성 심부전으로 진단되어 응급처치를 받은 환축은 통상 2~3일간 병원에서 치료를 받아야 한다. 그 기간동안 흉부 방사선, 혈액 화학검사, 심전도, 심장 초음파와 같은 검사를 통하여 환축의 상태를 충분히 파악한 후 통일치료를 결정한다.¹

대부분의 울혈성 심부전의 원발 요인들이 근본적인 교정치료가 어렵기 때문에, 울혈성 심부전 치료의 목표는 임상증상의 개선과 생존기간의 연장, 그리고 생존기간 동안의 삶의 질을 높이는 데 둔다.

이러한 목적을 달성하기 위해서는 환축의 질병 상태에 따른 약물의 선택, 약물의 농도 조절, 약물간의 배합방법을 효율적으로 하는 것이 중요하다.^{2,16} 울혈성 심부전 치료제로 주로 이용되는 약물은 이노제, ACEi, 강심제, 혈관 확장제 등이며, 병증에 따라 저염 식이요법과 운동억제요법을 사용한다. 이노제의 단독적인 심부전 치료효과에도 불구하고 이노제에 의한 RAS의 활성화의 부작용 때문에, 어느 이노제든지 이노제 단독 투여는 위험하다.^{10,13,23} 울혈성 심부전의 초기부터 furosemide와 ACEi를 같이 투여하는 것이 효과적이다.⁶ 또한, 동물에서의 연구는 부족하지만, 심부전에 이환된 사람은 시간이 지남에 따라 이노제 내성을 가는 경우가 많다. 심부전에 이환된 동물의 이노제 내성에 대한 연구가 많지 않으나, 사람에서의 연구는 활발하다. 그에 따른 이노제 내성에 대한 대응방안은 다음과 같다. 1) 이노제의 투여간격 단축 및 증량, 2) 작용기전이 다른 이노제의 합제(루프성 이노제, thiazide계, 칼륨 저류성 이노제), 3) ACEi의 합제가 그 방법이다.³ 그래서 furosemide와 ACEi로 치료를 받는 환축이 점차적으로 이노제 내성을 보이기 시작하면 루프성 이노제의 투여간격을 줄인 다음 투여량을 늘린다. 그 다음 세뇨관에서 작용기전과 작용부위가 다른 이노제를 같이 투여하는 것이 좋다.^{2,22} 동물에서는 이노제 내성에 대한 충분한

표 1. 심부전증에 사용되는 약물의 제품명

상품명	함량	성분명	판매회사
엔지덤 패취	22.4mg/매	Nitroglycerin	대웅제약
나이트로프레스 (주)	50mg/2mL	Na nitroprusside	한국에보트
삼진 염산히드랄라진 (주)	20mg/mL	Hydralazine HCl	삼진제약
도부란 (주)	250mg/5mL	Dobutamine	한국유나이티드제약
스피락톤	50mg	Spironolactone	대원제약

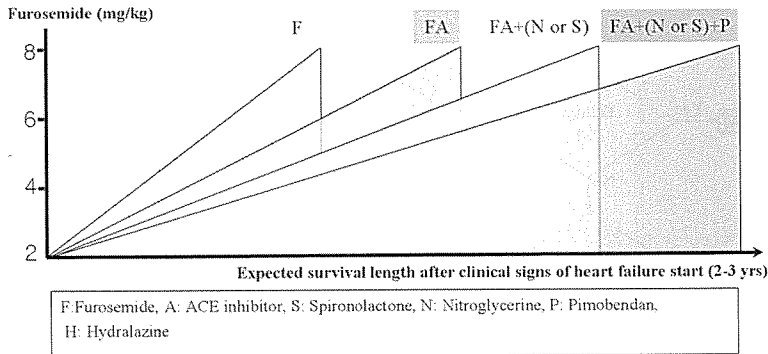
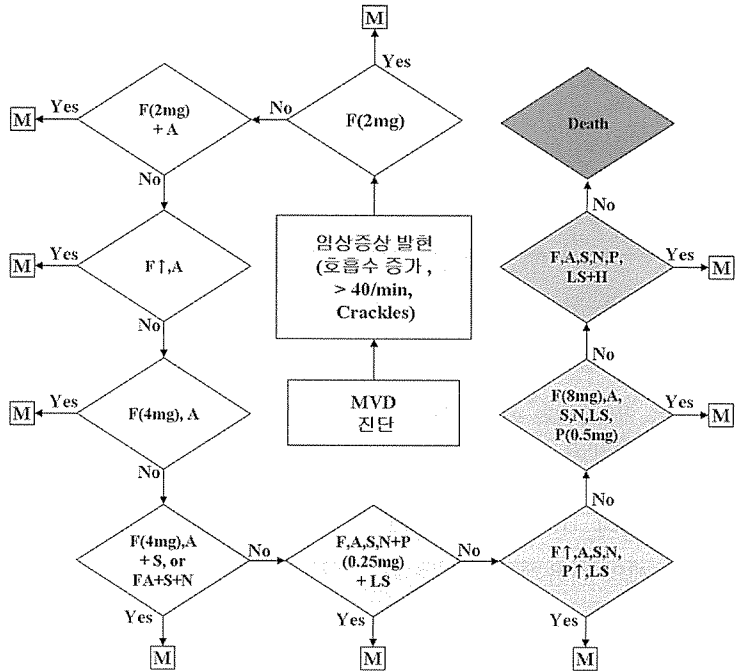


그림 1. 심부전증에 사용되는 약물요법과 생존기간의 관계: 심부전증 환자의 관리에 있어서 복잡적 약물 요법이 이노제 단독요법에 비해 더 우수하다.

연구가 되어 있지 않기 때문에, 이와 같은 사람에게서 사용하는 복잡적 이노제의 사용계획을 적용하고 있다. 먼저 추천되는 이노제는 aldosterone에 길항하는 칼륨과 마그네슘 저류성 이노제인 spironolactone(표 1)이다.^{4,24} 그 다음 단계로 추천되는 약물은 thiazide계(표 1) 약물이다.² 환축의 상태가 점차 심해짐에 따라서 최종적으로, furosemide, spironolactone, thiazide와 ACEi를 같이 투여할 수 있다.^{1,2} 또한 울혈성 심부전의 치료에, nitrate계열의 약물이 이용되고 있다. Nitrate 계열은 주로 급성 심부전의 치료에 이용되지만, 심부전의 약물치료에 대한 불응이 만성화된 환축에도 이용된다.^{1,16} 여기에 추가할 수 있는 약물은 pimobendan이 있다.⁸ MVD와 DCM에 대한 pimobendan의 효과에 대해서는 많은 보고들이 있으며, 그 효능에 대해서는 위에 자세히 논의되어 있다.

위의 연구결과들을 종합하여 다음과 같이 그림 1의 모식도로 나타내었다. 그림 1은 한꺼번에 약물을 합제하였을 경우의 생존기간의 증가를 나타내는 것이 아니다. 환축의 상태에 따라서 점차적으로

약물의 증량과 추가를 하였을 경우에 단조로운 약물의 증량보다는 생존기간이 길어진다는 것을 그림으로 간략하게 보여주고 있다. 이를 기본으로 울혈성 심부전 환축의 상태에 따른 약물의 증량 및 추가 계획을 다음과 같은 그림 2의 모식도로 나타내었으며, 이와 유사한 모식도가 문헌에 나와 있다.² 이 모식도에서 치료의 핵심 약물은 furosemide이며, furosemide의 투여량이 얼마인가가 환축의 치료약물의 추가를 결정하는데, 중심축 역할을 한다. 그림 2와 같은 치료계획을 작성하는 목적은 치료의 핵심역할을 하는 furosemide의 내성의 발생 속도를 연장시킴으로써, 환축이 furosemide의 한계용량(8mg/kg)에 대해서 불응기를 갖는 시기를 늦추는 것이다. 이를 위해서는 저용량의 furosemide에서도 충분한 이노효과가 나타나도록 부가적인 약물이나 저염식을 하는 것이 중요하다. 그렇게 함으로써, 내성을 보이는 furosemide의 용량에서 바로 증량을 하지 않고, 다른 약물을 통해서 furosemide의 내성으로 인해 감소한 이노작용을 보상할 수 있다. 또한, 위에서 설명한, 보조적인 약물들에 의한 심부전에 대한 궁




*A; ACE inhibitor, F; Furosemide, H; Hydralazine, LS; Low salt diet (Hill's h/d), M; maintenance, N; Nitrate, P; Pimobendan S; Spirolactone, mg; mg/kg.

그림 2. 이첨판 폐쇄부전증에 의한 심부전에 이환된 개의 치료전략: 환축이 호흡수 증가와 같은 명백한 임상증상을 보이는 때부터 이뇨제 단독치료를 시작한다. 그 이후에는 환축의 약물에 대한 반응과 심부전증의 단계에 따라서 add up(이뇨제 외 다른 부가적 치료제의 추가)과 scale up(이뇨제 및 기타 약물의 용량증가)을 통해서 furosemide에 대한 내성의 발생기간을 최대한 연장한다.

정적인 효과를 부가적으로 얻을 수 있다. 환축의 상태와 부가적인 치료제의 효력에 따라서 약물을 추가하여야 하며, NYHA class I-II 정도의 환축에 대해서 그 이상의 단계에 적용할 약물을 미리 적용하는 것은 바람직하지 않다.

환축의 furosemide의 용량을 결정하거나 다른 추가적인 약물을 고려하기 전에는 먼저, 철저한 신체검사가 동반되어야 한다. 또한, 정기적으로 심전도, 흉부방사선, 전해질 검사, 혈액화학 검사 및 혈압측정을 통해서 환축의 치료에 대한 반응을

모니터링 해야 한다. 심전도의 경우 부정맥의 발생 여부를 중점적으로 관찰하며, 흉부방사선에서는 폐수종이 발생하지는 않는지 중점적으로 모니터링 해야 한다. 신전성 신부전과 만성적인 이뇨제 투여에 따른 변화를 모니터링 하기 위해서 Blood Urea Nitrogen(BUN), Creatinine과 같은 혈액 화학검사를 실시해야 한다. K⁺, Na⁺ 및 Cl⁻와 같은 전해질 중 특히 K⁺의 변화를 중점적으로 관찰하여, furosemide나 thiazide계통의 이뇨제의 만성 투여에 따른 부작용을 모니터링 해야 한

다. 이와 같은 환축에 대한 신체검사와 여러 진단 검사를 종합하여 이상소견에 대한 처치를 함과 동시에 심부전의 치료강도의 조정여부를 결정해야 한다. 

참고문헌

- Bonagura J. Heart failure in the dog. In: Thoracic Medicine & Cardiology, 1st ed. Sydney: Post Graduate Foundation in Veterinary Science, 1998: 105-132.
- Bulmer BJ, Sisson DD. Therapy of heart failure. In: Textbook of veterinary internal medicine, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2005: 948-972.
- DiBianco R. Update on therapy for heart failure. Am J Med 2003; 115: 480-488.
- Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 376-382.
- Ettinger SJ, Benitz AM, Ericsson GF, Cifelli S, Jernigan AD, Longhofer SL, Trimboli W, Hanson PD. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. J Am Vet Med Assoc 1998; 213: 1573-1577.
- Fletcher L, Thomas D. Congestive heart failure: understanding the pathophysiology and management. J Am Acad Nurse Pract 2001; 13: 249-257.
- Fuentes VL. Use of pimobendan in the management of heart failure. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2004; 34: 1145-1155.
- Gordon SG, Miller MW, Saunders AB. Pimobendan in heart failure therapy - a silver bullet? J Am Anim Hosp Assoc 2006; 42: 90-93.
- Haggstrom J, Hansson K, Karlberg BE, Kvarn C, Madej A, Olsson K. Effects of long-term treatment with enalapril or hydralazine on the renin-angiotensin-aldosterone system and fluid balance in dogs with naturally acquired mitral valve regurgitation. Am J Vet Res 1996; 57: 1645-1652.
- Haggstrom J, Duelund Pedersen H, Kvarn C. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2004; 34:1209-1226, vii-viii.
- Hyun C. Pathophysiology and therapeutics in heart failure. In: Small animal cardiology, 1st ed. Seoul: E*PUBLIC, 2005: 357-393.
- Ikram H, Chan W, Espiner EA, Nicholls MG. Haemodynamic and hormone responses to acute and chronic frusemide therapy in congestive heart failure. Clin Sci (Lond) 1980; 59: 443-449.
- Kanda A, Yoshida M, Kanou M, Yamaguchi K, Kyuki K. Cardiovascular effects of NT-1, a new patch form of nitroglycerin, alone and in combination with nifedipine in conscious dogs. J Pharm Pharmacol 1995; 47: 1021-1024.
- Kittleson MD, Eyster GE, Knowlen GG, Bari Olivier N, Anderson LK. Myocardial function in small dogs with chronic mitral regurgitation and severe congestive heart failure. J Am Vet Med Assoc 1984; 184: 455-459.
- Kittleson MD, Kienle RD. Pathophysiology of heart failure. In: Small animal cardiovascular medicine, 1st ed. St Louis: Mosby, 1998: 136-148.
- Macabasco-O'Connell A, Rasmusson K, Fiorini D. Heart failure update 2006: integrating the latest guidelines into clinical practice. Progress in cardiovascular nursing 2006; 21: 39-43.
- Martin MW. Treatment of congestive heart failure a neuroendocrine disorder. J Small Anim Pract 2003; 44: 154-160.
- Noone KE. Pleural effusions and diseases of the pleura. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1985; 15: 1069-1084.
- Paul S. Executive summary: HFS/A 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. Journal of cardiac failure 2006; 12:10-38.
- Sabbah HN, Levine TB, Gheorghade M, Kono T, Goldstein S. Hemodynamic response of a canine model of chronic heart failure to intravenous dobutamine, nitroprusside, enalaprilat, and digoxin. Cardiovasc Drugs Ther 1993; 7: 349-356.
- Shah SU, Anjum S, Littler WA. Use of diuretics in cardiovascular diseases: (1) heart failure. Postgrad Med J 2004; 80: 201-205.
- Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. Am J Cardiol 2002; 89: 3A-9A.
- Van Viet AA, Donker AJ, Nauta JJ, Verheugt FW. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. Am J Cardio 1993; 71: 21A-28A.