

심부전증의 병리 기전과 치료

Pathophysiology and therapeutics in heart failure

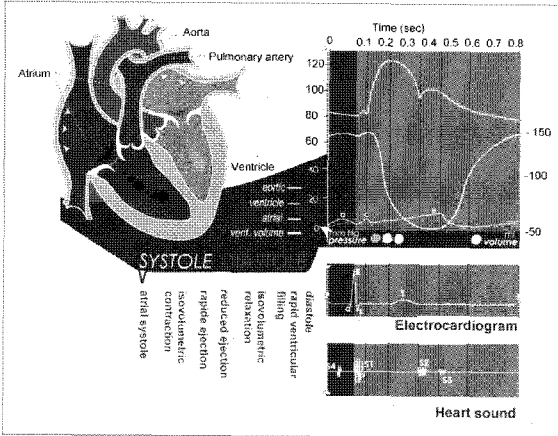
현창백, DVM, PhD / 호주 빅터장 심장병 연구소, 성 빈센트 병원

심부전증 (Heart failure)이란 심장이 조직에서 필요로 하는 산소나 영양분을 제대로 공급하지 못하는 상태로 심장 자체의 구조적 결함 이외에도 혈액학 (hemodynamics)에 영향을 주는 신장 질환이나 고혈압 등에 의해서도 발생한다. 심장은 커다란 펌프로 혈액학적 변화에 능동적으로 대처할 능력을 가지고 있다. 하지만 이러한 혈액학의 변화를 유발하는 원인을 제거하지 않은채 장기적으로 원인이 지속할 경우, 심장, 특히 심실은 재구성 (remodeling)이 일어나게되고 (좌심실의 벽이 비후되고 우심실의 벽이 얇아지는 변화) 이로인하여 심장의 혈액학 변화에 따른 보상 반응은 점차 무력화 되게된다. 이로인하여, 혈액 정체에 따른 폐부종이나 복수증 및 산소 부족에 의한 허혈성 손상이 여러 장기에 나타나게 된다. 심장 질환은 불량한 예후와 치료의 제한성때문에 그동안 수의 분야에서 간과되어왔지만, 우리나라도 애완동물의 노령화가 시작되고 있고 고급 진료에 대한 축주들의 요구가 증가하고 있어서 점차 심장 질환의 진료가 늘어갈 것으로 사료된다. 따라서 본 종설에서는 심부전증에 대한 여러가지 병리 기전과 이에 따른 치료 방법에 대해 기술하고자한다.

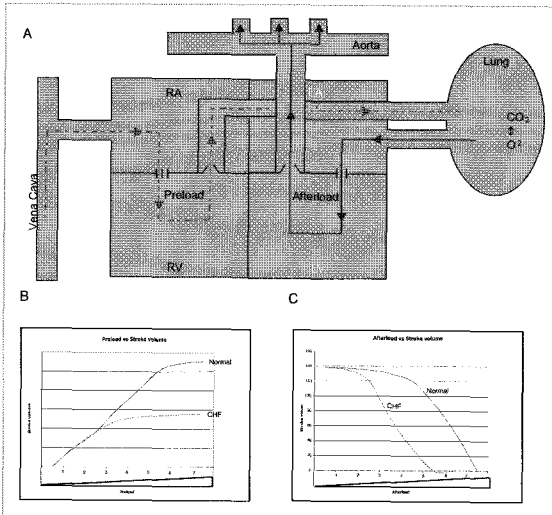
1. 심부전증의 병리 기전(Pathophysiology of heart failure)

심부전증의 병리 기전을 설명하기에 앞서 간단한 심장의 생리에 대해 설명하고자 한다. 보다 자세한 심장 생리에 대해서는 그림 1과 생리학 교과서를 참조하기를 바란다. 심장은 커다란 펌프로 폐로부터 산소를 받은 동맥혈이 폐정맥을 통해 좌심실로 들어와 심실 수축시 대동맥을 통해 전신으로 순환한다. 또한 전신 순환후 이산화탄소를 받은 정맥혈은 대정맥을 통해 우심실로 들어와 심실 수축시

[그림 1] 정상 심장의 수축기와 이완기에 따른 혈압, 심전도 및 심음의 변화



[그림 2] Preload 와 afterload. 심장이 수축하기에 앞서서 대정맥을 통해 들어오는 혈액량에 의해 우심실이 신전될수 있는 정도를 preload라고한다 (좌측 심장; 청색) 대동맥 판막을 통과하여 말초 혈관으로 혈액이 이동할때 좌심실이 느끼는 저항감을 afterload라고 한다 (우측 심장; 적색). 적색 점선 (정맥 순환), 청색 실선 (동맥 순환). RA (우심방), RV (우심실), LA (좌심방), LV (좌심실).



있는 정도를 말하며, ventricular compliance와 같은 개념이다. 또한 Preload는 end diastolic

폐동맥을 통해 폐로 들어간다 (그림 2). 심장의 1회 수축으로 박출되는 혈액의 양을 stroke volume (SV)이라고하고, 이때 수축후 심장내 남아있는 혈액량을 end systolic volume (ESV)이라고 한다. 대정맥의 혈액이 심장으로 들어오는 시기는 심장 이완기로 혈액이 최대로 들어와 있는 시기를 end diastolic volume (EDV)이라고 한다. SV는 EDV에서 ESV를 뺀 수와 같고 심장의 ejection fraction은 SV를 EDV로 나눈후 100을 곱한 수치로 심장 박출 기능에 대한 보다 정확한 수치를 제공한다. Ventricular compliance란 혈압 변화에 따른 심장의 chamber가 어느정도 기능적 신전이 가능한지를 나타내는 말로 쉽게 말해 혈량 증가에 따라 심실이 어느 정도 까지 늘어날 수 있는지를 말한다.

심장 박출량 (cardiac output; CO)는 심박동수 (heart rate; HR)에 stroke volume을 곱한 수치로 심장 기능을 가름해 볼수 있는 중요한 요소이며, 신경 내분비계 (neurohormonal system)에 의해 조절된다. 이러한 신경 내분비계는 혈압의 변화에 의해 분비되어 심장의 수축력, 박동수 및 박출량에 영향을 준다.

1.1 Preload와 afterload

심장의 기능부전을 이해하기 앞서 반드시 이해해야할 개념은 'preload'와 'afterload'의 심장 기능에 대한 영향이다. Preload란 심장의 이완기때 수축에 앞서 심실이 신전 (stretching)될 수

volume (EDV)과 같은 개념이기도 하다. Preload를 증가시키는 가장 주요한 요인은 대정맥을 통해 들어오는 혈량의 증가 (volume overload)이다. 반면, afterload란 심실에서 혈액을 박출할때 심실이 직면하는 저항감을 나타내며 쉽게 말하자면 혈관이 수축되어 있을 경우, 심실이 느끼는 저항감은 커지고 반대로 혈관이 확장되어 있으면 저항감은 약해진다. 때문에 afterload는 대동맥압과 같은 개념으로 생각하면된다 (그림2A).

만약 심장내로 들어오는 혈액이 갑자기 증가했다고 생각해보자 (대표적인 preload 증가의 예). 이때 심장은 특히 우심실내 혈액이 증가하게되고 (EDV의 증가) 이를 보상하기 위해선 stroke volume (SV)이 증가해야한다. 그림 2B에서 보듯이 정상 심장의 경우, 혈량 증가에 따라 SV가 증가되어 효과적으로 혈액학의 균형을 유지할 수 있다. 하지만 심부전증이 있는 심장의 경우 어느 정도까지는 SV증가로 보상이 가능하지만, 이미 약해진 심장의 기능은 어느선 이상의 혈량 증가를 보상할 수 없다. 때문에 이를 보상하기위해 교감 신경계가 흥분되어 심수축력을 증가시키고 박동수를 늘리게 되고, 이러한 상태의 지속은 심근세포에 손상을 주며, 심실의 remodeling을 더욱 가속화시킨다.

만약 이러한 교감 신경의 반응으로도 혈액학 변화를 보상 못할 경우, 심장 마비를 유발하게된다.

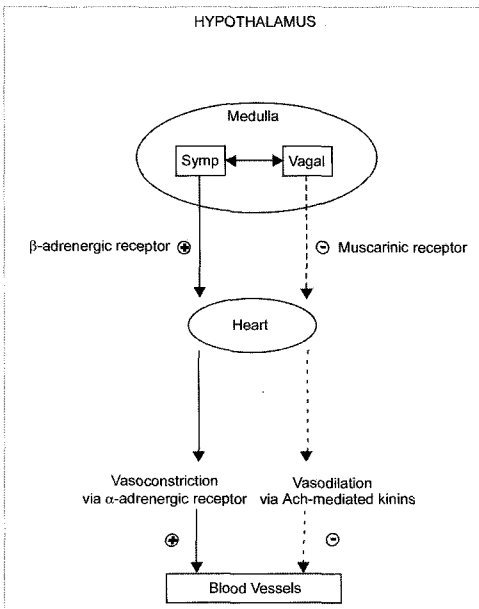
또다른 예를 들어보자. 만약 혈관 수축이 일어났다고 생각해보자. 이때는 좌심실이 느끼는 저항감이 증가될 것이다 (대표적인 afterload 증가의 예). 그림 2C에서 보듯이 정상 심장의 경우, afterload증가에 따른 SV의 감량은 완만하게 이루어지나, 심부전증의 심장의 경우, 어느선 이후로는 SV가 급속하게 저하된다. 때문에 이를 보상하기 위해 (심박출량을 유지하기위해) 심실의 수축력은 강화될 것이다 (교감신경 흥분으로). 상기에와 마찬가지로 지속적인 교감 신경계의 흥분은 종국에 심장 마비를 유발하게된다.

Preload와 afterload는 별개의 기전으로 생각하면 안된다. Afterload의 증가는 SV를 감소시키므로 이차적으로 우심실내 혈량을 증가시켜 preload를 증가시킨다. 반대로 preload의 증가는 좌심실의 저항감을 증가시키므로 결국 afterload를 증가시키게된다.

1.2심장의 자율 신경계

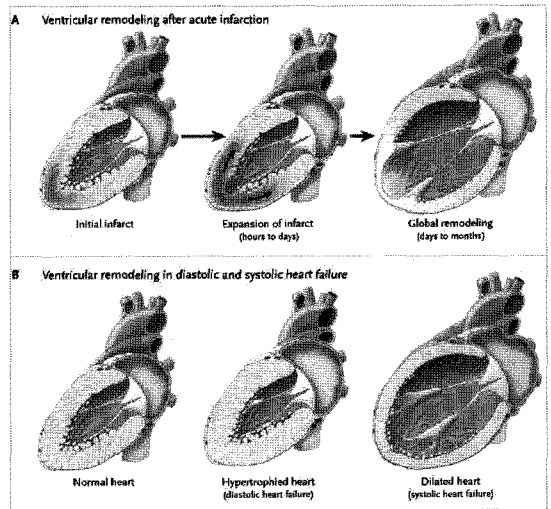
심장의 자율 신경계는 연수나 시상하부의 baroreceptor나 chemoreceptor에 반응하여 혈액학적 변화에 따라 심장의 보상 반응을 조절한다. 교감 신경계 (sympathetic system)는 심방과 심실 전체에 걸쳐 분포되어 있고 (특히, SA node), β -adrenergic receptor가 심장의 수축력과 박동수 증가 및 심전도 속도 증가를 유발한다. 반면 부교감 신경계 (parasympathetic system; vagal nerve)는 muscarinic receptor를 통해 교감신경에 반대되는 음성적 반응을 유발한다.

[그림 3] 심장에 분포된 자율 신경계. 심장의 자율 신경계는 연수나 시상하부의 baroreceptor나 chemoreceptor에 반응하여 혈액학적 변화에 따라 심장의 보상 반응을 조절한다. 교감 신경계 (Sym)는 β -adrenergic receptor를 통해 심장의 수축력과 박동수 증가시키고, 부교감 신경계 (Vagal)는 muscarin receptor를 통해 심장의 수축력과 박동수를 감소시킨다. 또한 교감 신경계는 α -adrenergic receptor를 통해 혈관 수축 (vasoconstriction)을 유발하고, 부교감 신경계는 일부 기관에서 acetylcholine을 통해 kinin류를 분비하여 혈관을 확장 시킨다.



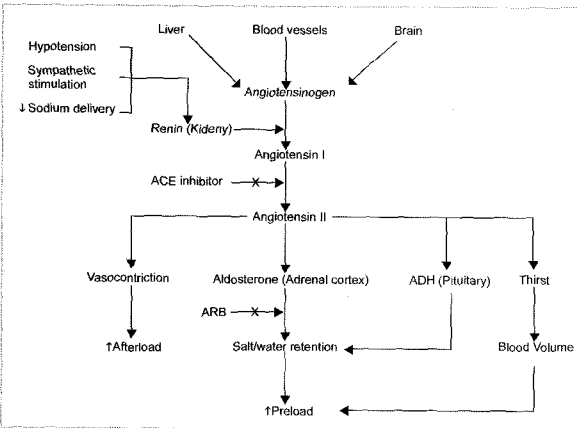
[그림 4] 심근 경색 (A)과 확장성 및 비대성 심근증 (B)에 의한 심실의 재구성 (cardiac remodeling).

A: 심근 경색으로 손상이 생긴 부위를 중심으로 심실이 얇아지고 이를 보상하기 위해 주변 심근이 비대해진다. B: 비대성 심근증 (hypertrophic cardiomyopathy)는 심실이 지나치게 비대되어 이완 장애를 유발하고 확장성 심근증 (dilated cardiomyopathy)는 심실이 얇아지고 확장되어 수축기 장애를 유발한다.

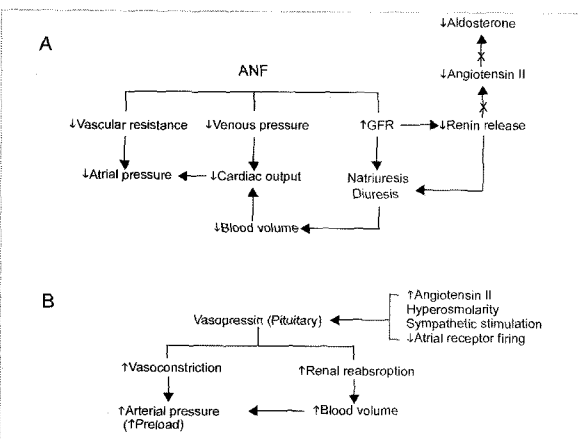


또한 교감 신경계는 α -adrenergic receptor를 통해 혈관 수축 (vasoconstriction)을 유발한다. 반면 부교감 신경계는 일부 기관에서 acetylcholine이 kinin류 (e.g. bradykinin)를 분비하여 혈관을 확장 시킨다 (그림 3). 심부전증의 가장 주요한 원인은 만성적인 교감 신경계의 흥분으로 심실의 remodeling이 일어나 심장이 혈액학적 변화에 더이상 대처하지 못하게된다. 심부전증의 치료에 β -blocker를 많이 사용하는 것은 바로 이러한 이유 때문이다. Cardiac remodeling이란 심근의 손상 후, 심근의 수축력이 약화되기 때문에 이를 보상하기위해 교감신경이 지속적으로 흥분하므로 심근의 손상이 일어나지 않은 부위를 중심으로 eccentric 또는 concentric hypertrophy (편심성 또는 중심성 비대증)이 일어나고, 손상이 발생한 부위에서는 심실의 벽이 얇아지며 확장되는 변화가 나타나는데 이를 심장 재구성이라고 한다 (그림 4).

[그림 5] Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). 교감신경, 저혈압 및 나트륨이온 감소에 의해 분비되는 renin이 angiotensin II (AGII)의 전환을 촉진한다. AGII는 부신에서 aldosterone 분비를 나트륨과 수분의 저류 (sodium & water retention)을 유도하고, 뇌하수체에서 항이노호르몬의 분비를 촉진하여 혈량을 증가시키며 (preload 증가), 혈관을 수축시켜 afterload를 증가시킨다. ACE inhibitor: angiotensin converting enzyme inhibitor, ADH: antidiuretic hormone, ARB: aldosterone receptor blocker.



[그림 6] Natriuretic factors와 antidiuretic hormone. A: Natriuretic factor는 혈관의 저항성 (afterload 감소)과 정맥압을 떨어뜨려 심장에 대한 부담을 완화시킬뿐 아니라, 사구체 여과율을 증가하여 renin 분비를 억제한다. B: 항이노호르몬은 AGII, 고삼투성, 교감신경 흥분 등에 의해 분비되며 혈관 수축을 유발하여 동맥압을 상승시키고 (afterload 증가), 신장의 재흡수를 촉진하여 혈량을 상승시킨다 (preload 증가).



1.3 Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

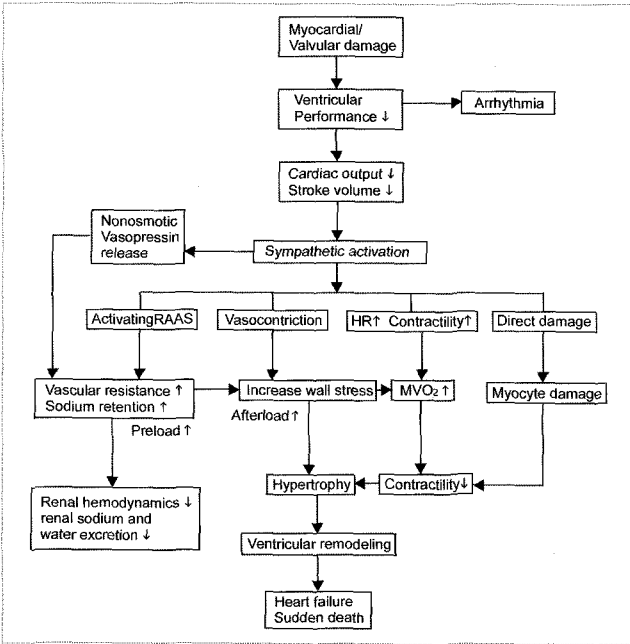
신장에서 renin은 교감신경 흥분, 저혈압 및 나트륨이온 감소에 반응하여 분비되며 angiotensin II (AGII)의 전환을 촉진한다 (그림 5). AGII는 부신에서 aldosterone 분비하여 나트륨과 수분의 저류 (sodium & water retention)을 유도하고, 뇌하수체에서 항이노호르몬 (ADH, vasopressin)의 분비를 촉진하여 혈량을 증가시키며 (preload 증가), 혈관을 수축시킨다 (afterload 증가; 그림 5). 만성적인 RAAS의 흥분 역시 심장에 대한 부담을 증가시키므로 이를 억제하기 위한 ACE 차단제 (angiotensin converting enzyme inhibitor)가 심부전증 치료에 많이 이용된다.

1.4 Natriuretic factors와 antidiuretic hormone

Natriuretic factor는 atrial natriuretic factor (ANF), brain natriuretic factor (BNF)와 C-type natriuretic factor (CNF)가 있고 심방 (ANF), 심실 (BNF) 및 혈관 (CNF)에서 분비되어 혈관의 저항성을 떨어뜨린다 (afterload 감소). 사구체 여과율을 증가하여, renin 분비를 억제하므로 나트륨과 수분 배설을 촉진한다 (혈량 감소, preload 감소). 쉽게 말해, RAAS에 반대되는 작용을 한다. 때문에 이러한 natriuretic factor의 분비를 촉진하는 약물이 심부전증 치료에 이용된다 (그림 6A).

항이노호르몬은 AGII, 고삼투성, 교감신경 흥분 등에 의해 뇌하수체 후엽에서 분비되며 혈관 수축을 유발하여 동맥압을 상승시키고 (afterload 증가), 신장의 재흡수를 촉진하여 혈량을 상승 시킨다 (preload 증가; 그림 6B).

[그림 7] 혈역학적 변화에 따른 신경 호르몬의 분비와 심장의 보상 반응. RAAS: rennin-angiotensin-aldosterone system, HR: heart rate, MVO2: myocardial oxygen demand.



화기능을 저하시키고 사지 말단부가 창백해진다 (그림 7).

반대로 afterload의 증가는 좌심실의 혈액 박출을 방해하여 폐를 통해 들어오는 혈액을 정체 시키므로 폐부종을 유발한다. 이러한 심실의 기능 부전을 보상하기 위해 (심박출량을 유지하기 위해) 심장은 더욱 강하게 더 많이 박동해야하고 (교감 신경 흥분으로), 이는 이차적으로 RAAS 흥분과 vasopressin 분비를 유발하여, 체액과 나트륨 저류 및 혈관 수축을 통해 preload와 afterload를 더욱 증가 시킨다 (그림 7). 심장은 구조적인 변화를 통해 (remodeling) 이러한 혈역학적 변화에 대처 하지만, 이러한 변화가 지속될 경우, 좌심실의 비대와 우심실의 확장같은 해부학적 변화가 일어난다 (그림 4). 하지만 중국엔 이러한 모든 반응으로도 혈역학적 변화를 감당할수 없으므로 심장은 정

1.5 심부전증의 병리 기전

지금까지 설명했듯이 심장은 혈압의 변화에 따른 신경 내분비계의 분비에 의해 조절된다. 심부전증의 병리 기전은 지속적인 신경 내분비계의 흥분에 따른 심장 자체 구조적 변화 (예; cardiac remodeling)와 혈역학적 변화를 보상하지 못하여서 발생하는 이차적인 순환 부전 (예; 폐부종, 복수, 흉수, 간종대, cyanosis)이 주된 병리 기전이다. 예를 들어 preload 증가를 심장이 보상하지 못할 경우, 대정맥으로 들어오는 혈액이 정체되고 이렇게 저류된 혈액은 혈관밖으로 이탈하여 흉수나 복수를 유발하고, 더나가 간이나 비장내 혈액이 정체되어 간종대나 비장 종대 소견을 유발하게된다. 또한 전신 순환 역시 정체되어 말초기관에 혈액이 공급되지 않아서 위 궤양이나 소

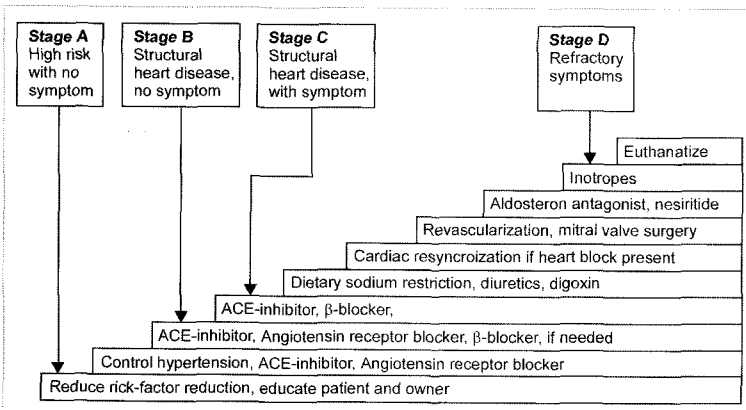
지할 수 밖에 없다. 때문에 모든 종류의 심장 질환은 원발성 원인 (예, 심장 사상충, 판막 부전증)을 교정하지 못할 경우, 진행성으로 악화되어 (progressive nature) 울혈성 심부전증 (congestive heart failure)으로 막을 내리게된다.

2 심부전증의 치료제 (Therapeutics on heart failure)

심부전증의 치료에 앞서 수의사가 염두에 두어야할 점은 축주에게 충분히 심장 질환에 대한 예후를 설명하는 것이다. 아무리 가벼운 심장 질환이라 할지라도, 원발 요인을 제거하거나 교정하지 못할 경우, 모든 심장 질환은 시간이 갈수록 악화 될수 밖에 없다. 때문에 대부분의 심장병은 예후가 불량하고 완치보다는 생명을 연장 시키는데 치료 목표를 두고 있다. 불행하게도 수의 분야에서 일부 감염성 질환 (e.g. 심장 사상충)이나 영양성 질환 (e.g. carnitine 또는 taurine deficiency)에 의한 심장 질환을 제외하고는 원발 요인을 제거하기란 쉽지 않기때문에 더욱 예후를 불량하게 하는것 같다. 하지만 조기 진단 과 효과적인 치료 계획 (예방 요법과 식이 요법)을 통해 동물의 삶의 질을 향상 시키고 생명을 연장 시킬 수 있다.

일반적으로 심부전증을 치료하는데 있어서, 발병 원인에 대한 정확한 임상 검사와 환축의 혈액학적 상태에 대한 정확한 상태 파악이 중요하다. 혈액학적 상태 (e.g. 심박출량, 전신 혈압, 폐동맥 및 정맥성 혈압, 혈관 저항)는 preload를 감소 시키는 약물 (e.g. 이뇨제나 정맥성 혈관 확장제), afterload를 감소시키는 약물 (e.g. 동맥성 혈관 확장제), 심박동을 느리게 하는 약물 (e.g. 디지탈리스, 칼슘 채널 차단제)이나 수축력을 변화시키는 약물 (e.g. 상승: 디지탈리스나 교감신경 흥분제, 약화: β -adrenergic blockers)등으로 교정이 가능하다. 이러한 혈액학적 변화를 성공적으로 교정한후

[그림 8] 사람의 심부전증 치료에 근거한 심장 질환 진행 단계에 따른 적절한 치료제 선택 방법.



소 시키는 약물 (e.g. 이뇨제나 정맥성 혈관 확장제), afterload를 감소시키는 약물 (e.g. 동맥성 혈관 확장제), 심박동을 느리게 하는 약물 (e.g. 디지탈리스, 칼슘 채널 차단제)이나 수축력을 변화시키는 약물 (e.g. 상승: 디지탈리스나 교감신경 흥분제, 약화: β -adrenergic blockers)등으로 교정이 가능하다. 이러한 혈액학적 변화를 성공적으로 교정한후

치료의 목표를 장기적으로 환축의 생존 기간을 연장 시키기위해 장기적으로 교감 신경과 RAAS의 흥분을 차단시키며 염증이나 혈관 활성 물질의 분비를 억제하는데 세워야한다. 이러한 모든 치료제는 심부전증을 치료하는데 도움이되기도 하지만 반대로 악화시킬수도 있음을 명심해야하며, 질병 진행에 따른 바른 약제의 사용이 중요하다.

또한 심부전증 치료에 사용되는 약물들은 치명적인 부작용을 유발하는 약물들이므로 환축의 상태를 지속적으로 모니터해야한다. 그림8은 사람의 심부전증의 치료제 선택의 guideline에 근거한 소동물에서 심장 질환 진행에 따른 약물 요법의 보기이다. 또한 표 1에 소동물에서 흔히 이용되는 심장 질환의 치료 약제의 종류와 용법을 요약했다.

2.1 이노제.

심부전증의 증상중 가장 위험한 것이 폐부종이다. 폐부종은 호흡곤란을 유발하고 악화된 심기능을 더욱 저하시키고 조직의 산소 공급을 더욱 악화시킨다. 때문에 심부전증의 치료에 있어 가장 중요한 것중 하나가 바로 폐부종을 예방하거나 완화시키는 것이다. 이노제는 volume overload를 떨어뜨려 부종을 완화시킨다. 특히 furosemide의 경우, 이노 효과 이외에도 혈관 확장 기능이 있어서 afterload를 감소시켜 폐부종을 더욱 완화시키는 작용이 있다.

이노제 치료의 가장 큰 문제점은 저혈량증에 의한 저혈압과 칼륨의 과다 배설에 의한 전해질 불균형이나 산-염기 불균형을 유발한다는 것이다. 정상 심장의 경우, 혈량 감소에 의해 preload가 감소되어도 SV가 크게 저하 되지 않지만, 심부전증이 있는 심장의 경우, 경미한 preload의 감소로 SV가 크게 저하되어 저혈압증을 유발 할 수가 있다.

또한 사람의 경우, 이노제를 장기간 투여하면 저칼륨혈증이 유발되어 식욕을 크게 떨어뜨리며, 부정맥을 유발한다. 물론 개의 경우, 이러한 이노제 치료에도 쉽게 저칼륨혈증을 유발하지 않지만, 고양이의 경우, furosemide에 tolerance가 쉽게 생겨서 저칼륨혈증 발생 빈도가 높다. 때문에 이노제 요법을 실시하기에 앞서 반드시 이노제 용량을 적은 양부터 titration을 실시하여 (낮은 농도에서 부터 조금씩 약용량을 증가 시킴) 최소한의 농도로 투여해야하며, 신기능 검사 (BUN 과 creatinine)를 주기적으로 실시하여 저혈압이 생기지않도록 해야한다 (동물에서는 혈압을 측정하기가 쉽지 않으므로 신장 기능 검사를 통해 요 농축 여부를 검사하면 간접적으로 저혈압 여부를 가늠해 볼 수 있다). 이노제는 또한 RAAS를 자극하여 AGII 분비를 유도하는 부작용도 있다. Spirolactone은 aldosterone antagonist로 furosemide와 함께 투약이 가능하고 furosemide 대용으로 고양이에서 투약되기도 한다.

[Table 1] 심부전증 치료에 사용되는 약물과 그 용법

Drug	Dosage	Route	Mechanism
Furosemide	Dog: 1–4mg/kg SID–TID	PO	Diuretics
	Cat: 1–4mg/kg SID–TID	PO	Diuretics
Hydrochlorothiazide	Dog: 2–4mg/kg BID	PO	Diuretics
	Cat: 2–4mg/kg BID	PO	Diuretics
Spironolactone	Dog: 0.1–2.0mg/kg BID	PO	Diuretics
	Cat: 0.1–2.0mg/kg BID	PO	Diuretics
Nitroglycerine	Dog: 2.5–10mg/24h patch, 12h on, 12h off	Topical	Vasodilators
	Cat: 2.5–10mg/24h patch, 12h on, 12h off	Topical	Vasodilators
Isosorbide dinitrate	Dog: 0.05–0.2mg/kg TID–QID Cat: ?	PO	Vasodilators
Hydralazine	Dog: 1–3 mg/kg BID	PO	Vasodilators
	Cat: 2.5 mg/kg BID	PO	Vasodilators
Captopril	Dog: 0.5–2 mg/kg TID	PO	ACE inhibitors
	Cat: 6.25 mg per day	PO	ACE inhibitors
Enalapril	Dog: 0.5 mg/kg BID	PO	ACE inhibitors
	Cat: 0.5 mg/kg SID	PO	ACE inhibitors
Lisinopril	Dog: 0.5 mg/kg BID	PO	ACE inhibitors
	Cat: ?		
Benazapril	Dog: 0.5 mg/kg SID	PO	ACE inhibitors
	Cat: 0.25–0.5 mg/kg SID	PO	ACE inhibitors
Atenolol	Dog: 25–50mg BID	PO	β -adrenergic blockers
	Cat: 6.25 mg SID–BID	PO	β -adrenergic blockers
Metoprolol	Dog: 0.5–1mg/kg BID	PO	β -adrenergic blockers
	Cat: 0.5–1mg/kg BID	PO	β -adrenergic blockers
Propranolol	Dog: 0.2–1mg/kg TID	PO	β -adrenergic blockers
	Cat: 0.2–1mg/kg TID	PO	β -adrenergic blockers
Carvedilol	Dog: 12.5–25mg BID Cat: ?	PO	α - and β -adrenergic blockers
Verapamil	Dog: 1–5 mg/kg BID	PO	Calcium Channel blocker
	Cat: ?	PO	Calcium Channel blocker
Diltiazem	Dog: 0.5–1.25mg/kg TID	PO	Calcium Channel blocker
	Cat: 30mg tablet BID	PO	Calcium Channel blocker
Digoxin	Dog: 0.0006mg/kg BID	PO	Positive inotropes
	Cat: 1/4 tablet of 0.125mg/48h	PO	Positive inotropes
Dobutamine	Dog: 2.5–20ug/kg/min	IV	Positive inotropes
	Cat: 1–2ug/kg/min	IV	Positive inotropes
Pimobendan	Dog: 0.25mg/kg BID	PO	Positive inotropes
	Cat: 0.25mg/kg BID	PO	Positive inotropes

2.2 혈관 확장제

혈관 확장제는 크게 정맥성 확장제, 동맥성 확장제 및 혼합성 확장제가 있다. 정맥성 확장제는 혈액을 정맥 순환계에 정체 시켜 preload를 감소시키고, 심장이나 폐로부터 혈액을 말초 순환계로 이동시켜 폐부종을 완화 시킨다. 하지만 앞서서 이야기 했듯이 심부전증이 있는 심장은 약간의 preload의 변화에 의해 SV가 급격하게 떨어져서 저혈압을 유발할 수 있으니 주의해야한다. 대표적인 약제로는 nitroglycerine ointment와 isosorbide dinitrate가 있다. 동맥성 확장제는 동맥의 혈관의 저항성 (vasomotor tone)을 감소시켜 afterload를 감소시킨다. 이로인하여, SV가 증가되고 심실의 산소 이용이 감소된다. 더나가 이러한 afterload의 감소는 preload를 완화시킨다. 하지만 이 역시 저혈압을 유발할 수 있고 반응성 빈맥증 (reflex tachycardia)같은 부정맥을 유발하며, 비대성 심근증이 있는 경우, 병을 더욱 악화시킬 수 있다. 치료제로 사용되는 약물로는 동맥성 평활근 이완제인 hydrazine, α -adrenergic blocker인 prazosin과 ACE inhibitor등이 있다. Prazosin과 ACE inhibitor는 동맥과 정맥 혈관 모두에 작용한다. 이 모든 혈관 확장제들은 저혈압을 유발하는 약물이므로 점진적으로 약용량을 증가시켜야한다.

2.3 ACE inhibitor

사람의 경우, 1990년대에 다수의 심부전증의 치료제에 대한 효능 시험을 실시하였는데, ACE inhibitor가 심부전증의 치료에 가장 효과적인 것으로 널리 알려져 있다. 작용 기전은 AGII 형성을 차단하여 RAAS를 차단하므로써 혈관 수축을 방지하고 혈량 증가를 억제하여 preload 와 afterload 의 증가를 방지하는데 있다. Captopril, enalapril, lisinopril 및 benazapril이 치료에 이용된다. 사람의 경우, ACE inhibitor의 부작용 중 가장 대표적인 것이 기침이다. 하지만 개나 고양이에서는 이러한 부작용이 미비한 것으로 알려져 있다. Enalapril 이 가장 널리 이용되는 약제이나 최근에는 benazapril이 더욱 많이 이용된다. Benazapril은 하루 일회 투여가 가능하고 신장을 통해 배설되는 양이 적기때문에 신기능이 떨어진 환축(심장 기능의 저하는 항상 이차적인 신장 기능 저하를 유발함을 상기하라)에 더욱 유용하다.

2.4 β -adrenergic blockers (Negative inotropes)

앞에서도 설명했듯이 심부전의 주된 발병 원인은 만성적인 교감 신경의 흥분이다. 교감 신경에 의해 분비되는 catecholamine류는 심근 세포의 괴사, 부정맥 유발, 심근 산소 요구량 증가 및 afterload를 증가 시킨다. 때문에 이러한 교감 신경의 흥분을 차단하는 약물이 심부전증 치료에 흔히 이용된다. 이러한 약물들은 심박동을 떨어뜨리고 부정맥을 교정하며 심근의 산소 요구량을 감소시

키어 심장을 보존하는 기능이 있다. 하지만 심박동을 감소시키고 심실 수축력을 지나치게 떨어뜨릴 경우, 오히려 환축에 증상을 악화시킬 수 있다. 아이러니컬하게도 심장 질환을 치료함에 있어 어떤 경우에 있어선 교감 신경 흥분제를 써야하고 어떤 경우엔 교감 신경 억제제를 써야한다는 것이다.

장기적 치료 목적에 있어선 분명히 이러한 억제제가 치료 효과가 많지만 (교감 신경 흥분에 의한 심실세포 괴사를 억제하고, 부정맥 발생을 억제하므로), 심 기능이 급속히 저하된 경우, positive inotropes, 즉 교감 신경 흥분제가 치료에 이용될 수 밖에 없다. 경험에 비추어보면 이들 교감 신경 조절제는 진행이된 말기 심장 질환이외에는 사용하지말 것을 권한다.

치료에는 선택성 β -blocker인 metoprolol이나 atenolol 및 비선택성 β -blocker인 propranolol이 주로 이용된다. 개의 경우, β -blocker에 민감하여 심박동이 크게 떨어지는 경우가 있으므로 주의해야한다. 최근의 사람의 연구에 따르면, 비선택성 차단제와 α -blocker가 혼합된 carvedilol 같은 약제가 β -blocker를 단독으로 이용하는 것보다 치료 효과가 크다고 한다. 하지만 아직까지 개나 고양이에서 그 효능 시험을 실시한 전례가 없어서 앞으로 연구 결과가 주목된다.

2.5 칼슘 채널 차단제 (Calcium channel blockers)

이러한 종류의 약물은 주로 심장 이완기 기능을 강화하고 심박및 혈압을 낮추는데 사용한다.

심근의 산소 소비량을 감소시키고 diastolic ventricular filling (심장 이완기때 심실로 들어오는 혈액량)을 빠르게 개선시킨다. Diltiazam과 verapamil등이 흔히 이용되는 약물이다.

2.6 강심제 (Positive inotrope; 심실 수축력을 상승 시키는 약물)

심부전증 치료에 있어 상기 약물을 투여해야 할 경우, 두가지 경우 밖에 없다. 폐부종이 너무 심해서 빠르게 혈액학적 변화를 교정해야할 때와 말기 심부전증으로 심기능이 너무 저하된 경우이다. 또한 만약 심장 기능을 충분히 모니터할 수 있는 설비가 되어 있지 않을 경우, 이러한 약물의 사용 자체를 권하고 싶지 않다.

강심제는 심실의 수축력을 상승시켜 심기능을 회복시키는 약물로 (심부전증이 있는 심장에 장기간 사용할 경우, 심기능을 급속히 저하 시킨다), 세포내 cAMP를 증가시켜 작용하는 β -adrenergic agonists (e.g. catecholamines, dopamine, dobutamine)와 phosphodiesterase inhibitors (e.g. theophylline, milrilone), 세포내 나트륨이온을 상승 시켜 작용하는 digitalis와 칼슘에 대한 심실 세포의 민감도를 증가시켜 작용하는 pimodendan등이 있다.

Dobutamine은 심박과 심수축력 모두 상승시키는 교감 신경 흥분제로 위급한 경우 이외엔 권하고 싶지 않은 약물이다. 비용도 비쌀뿐 아니라, 심실성 부정맥(급사의 주요한 원인)과 빈맥을 유발하지만 강력한 강심 효과를 가지고 있다. 사람의 경우에도, 다른 약제에 효능을 보이지 않는 경우에 사용된다.

Digitalis는 심실 수축력은 상승시키면서 심박동은 감소시키는 약한 강심제로 개와 고양이에서 그 반감기가 매우 길다(약 20-30시간). 그러므로 약효를 발휘하는데도 시간이 많이 걸리고 또한 약물이 제거되는데도 시간이 많이 걸려서 중독증을 잘 일으킨다. 빠른 박동에 의해 유발되는 심실상 부정맥이나 심실 세동을 완화시키기도하나(개인적 경험으로는 다소 의문이 간다), 오히려 중독증을 유발하여 심실성 부정맥같은 치명적인 심실성 부정맥을 유발하기도 한다(특히 도베르만종 개에서 치명적이다). 또한 이 약물은 심부전증, 갑상선 기능저하증 및 저칼륨혈증이 있을 경우 사용을 금하거나 용량을 크게 낮추어 사용한다(중독증이 더욱 쉽게 일어나 부정맥을 악화시키고 급사를 유발할 수 있으므로). 노령의 환축에서도 사용을 주의해서 해야한다.


Pimobendan은 최근 연구에 따르면 심부전증이 있는 개에서 그 치료 효능이 우수하다고 한다.

칼슘에 대한 심근세포의 (sarcomere protein) 민감도를 높이는 작용 이외에도 phosphodiesterase의 작용을 억제하여 강심효과를(심실 수축력을 상승) 보인다고 한다.

또한 동맥혈관 확장효과도 가지고 있어 afterload를 감소시킨다. 더나가 식욕을 개선하고 전체적인 환축의 상태를 개선시킨다.

Milrinone은 또 다른 종류의 phosphodiesterase 억제제로 사람의 연구 결과 심부전증을 오히려 악화시키는 것으로 밝혀졌기 때문에 권장되지 않는 치료제이다.

3. 결론

동물에 있어서, 사실상 심부전증의 치료에 대한 알려진 가이드라인은 없다. 다만 사람의 연구에 근거하여 ACE inhibitor와 β -blocker가 가장 흔히 사용된다. 특히 ACE inhibitor는 초기 심장 질환에서 진행을 늦추며 remodeling이 일어나는 것을 상당히 억제하는 것으로 알려져있다. 심부전증을 유발하는 발병 요인(e. g. 타우린 결핍, 심장 사상충, 고혈압, 갑상선 기능 항진증)을 정확히 진단하려는 노력이 필요하고, 원발성 심근 질환에 의한 경우, 환축의 혈액학적 변화를 정확히 측정하여 가장 효과적인 치료제를 선택하는 방법이 최선이다. 

참고 문헌

1. Atkins CE, Gallo AM, Kurzman ID, et al. Risk factors, clinical signs, and survival in cats with a clinical diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: 74 cases (1985-1989). *JAVMA* 1992;201:603.
2. Atkins CE: Enalapril Monotherapy In Asymptomatic Mitral Regurgitation: Results Of VETPROOF (Veterinary Enalapril Trial To Prove Reduction In Onset Of Failure). *ACVIM Forum Proceedings*, 2002.
3. Bonagura JD, Stepien RL, Lehmkuhl LB. Acute effects of esmolol on left ventricular outflow obstruction in cats with hypertrophic cardiomyopathy: A Doppler-echocardiographic study (Abstr). *JVIM* 1991;5:123.
4. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-95.
5. Bright JM, Golden L, Gompf R, et al. Evaluation of the calcium channel-blocking agents diltiazem and verapamil for treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Int Med* 1991;5:272.
6. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996;94:2807-16.
7. Bristow M. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:558-69.
8. Brutsaert DL, Sys SU. Diastolic dysfunction in heart failure. *J Card Fail* 1997;3:225-45.
9. Cohn JN. The management of chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:490-8.
10. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
11. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996;94:2285-96.
12. Ellison D. Diuretic drugs and the treatment of edema: from clinic to bench and back again. *Am J Kidney Dis* 1994;23:623-43.
13. Ettinger SJ, Benitz AM, Ericsson GF, et al: 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;213:1573-7.
14. Farrell MH, Foody JM, Krumholz HM. Beta-blockers in heart failure: clinical applications. *JAMA* 2002;287:890-7.
15. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Beta-blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA* 2002;287:883-9.
16. Fox PR. Evidence for and against beta-blockers and aspirin for management of feline cardiomyopathies. *Vet Clin North Am* 1998;21:1011.
17. Fox PR. Feline myocardial diseases. In Fox PR, Sisson DD, Moise NS (eds): *Textbook of Canine and Feline Cardiology Principles and Practice*. 2nd Ed, Philadelphia, WB Saunders, 1999
18. Fox PR. Therapy for feline myocardial diseases. In Bonagura JD (ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy*. Vol XIII, Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp762-768
19. Gombert-Maitland M, Baran DA, Fuster V. Treatment of congestive heart failure: guidelines for the primary care physician and the heart failure specialist. *Arch Intern Med* 2001;161:342-52.
20. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-6. [Erratum, *JAMA* 1995;274:462.]
21. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995;91:2573-81.
22. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1557-64.

참고 문헌

23. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1154-61.
24. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: 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). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
25. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-2018.
26. Jackson G, Gibbs GR, Davies MK, Lin GYH. Pathophysiology (ABC of Heart failure). *Br Med J* 2000;300:167-170.
27. Kwart C, Haggstrom J, Pedersen HD, et al. Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med.* 2002;16:80-8.
28. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. *Am J Med* 2001;110:378-84.
29. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
30. McMurray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure. *Circulation* 2002;105:2099-106, 2223-8.
31. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
32. Munzel T, Kearney JF Jr. Are ACE inhibitors a "magic bullet" against oxidative stress? *Circulation* 2001;104:1571-4.
33. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-8.
34. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanisms of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248-54.
35. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
36. Pion, Kittleson MD, Rogers QR, et al. Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: A reversible cardiomyopathy. *Science* 1988;237:764.
37. Rush JE, Freeman LM, Brown DJ, et al. The use of enalapril in the treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. *Am Anim Hosp Assoc* 1998;34:88.
38. Schrier R. W., Abraham W. T. Mechanisms of Disease: Hormones and Hemodynamics in Heart Failure. *N Engl J Med* 1999; 341:577-585, Aug 19, 1999.
39. Stevenson WG, Stevenson LW. Prevention of sudden death in heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:112-4.
40. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
41. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1689-97.
42. Weber K. T. Mechanisms of Disease: Aldosterone in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1689-1697, Dec 6, 2001.
43. Wilkins MR, Redondo J, Brown LA. The natriuretic-peptide family. *Lancet* 1997;349:1307-10.
44. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. II. Causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002;105:1503-8.