

의학강좌

관상동맥 질환의 약물치료

아주대학교 순환기내과

탁승제

관상동맥 질환에서 심근 허혈은 관상동맥 협착, 죽상반 파열 및 혈전형성, 관상동맥 수축에 의해서 산소 공급이 감소하거나, 심박수, 심근 수축력, 심실 벽 긴장도 증가하여 산소 요구량이 증가할 때 일어난다. 관상동맥 질환의 치료는 심근 산소 공급을 증가시키고 수요를 감소시켜서 심근 허혈을 감소시키는 것이며, 동시에 관상동맥 질환의 위험인자를 관리하고 치료하여 관상동맥 질환의 진행을 억제하며 심장관련 사고의 발생을 예방하는데 있다.

1. 관상동맥 질환의 치료에 사용되는 약제들

1) 항혈소판제(Antiplatelet agents)

급성 관동맥증후군의 주 병인은 죽상반 파열과 관동맥 내 혈전형성이며, 안정형 협심증에서도 아스피린의 투여는 심근경색과 심인성 급사의 빈도를 30% 이상 감소시킨다. 그러므로 항혈소판제는 관상동맥 질환 치료의 기본이며, 모든 관상동맥 환자에게 평생 아스피린을 투여해야 한다. 아스피린을 사용할 수 없는 경우에는 ADP관련 혈소판응집을 억제하는 ticlopidine, clopidogrel 등을 대신 사용한다. 부작용은 피부발진, 간기능 이상, 백혈구감소증 등이며 복용 초기에는 정기적인 혈액검사를 시행하여야 한다. 불안정형 협심증과 비Q파 심근경색에서는 아스피린과 clopidogrel의 병용투여가 바람직하다. 관상동

맥 스텐트를 시술한 후에는 아스피린과 ticlopidine 혹은 clopidogrel을 병용투여 한다(stainless steel 스텐트: 1~2개월간, 약물 스텐트: 6개월 이상).

2) 질산염제제(Nitrates)

내피세포 비의존형 혈관확장제로 동정맥을 모두 확장시키거나 정맥확장효과가 더 크다. 중요한 항협심증 기전은 정맥확장에 의한 전부하 감소에 의한 좌심실 총만압과 좌심실의 벽 긴장도의 감소와 관상동맥 확장과 경련 감소이다. 제형은 속효성인 nitroglycerin (NTG)과 지속형인 isosorbide dinitrate (ISDN), isosorbide mononitrate (ISMN)가 있는데, 약동학적 차이는 있으나 항협심증 효과는 큰 차이가 없다. 급성 흉통의 완화 혹은 예방에는 설하정 혹은 분무제를 수시로 사용하도록 한다. 지속형 질산염제를 경구로 지속적으로 투여하는 경우 24~48시간이 지나면 질산염제에 내성이 생길 수 있으며 내성을 피하기 위해서는 8~12시간 이상의 nitrate free interval이 있는 eccentric dose regimen을 사용해야 한다. 예를 들면, 하루 1회 질산염제를 투여하거나, 아침 8시에 질산염제를 복용하였다면 오후에는 4시경에 복용하고 다음날 아침까지 nitrate free interval 동안에는 베타차단제나 칼슘길항제 등을 투여한다. 부작용은 두통과 저혈압이 가장 흔하다. 두통은 대부분 투여 수일 후에는 소실되므로 심

Table 1.

종 류	작용기전	성분명	상품명	일일용량
Salicylate	Cyclooxygenase (COX) 억제	ASA	Astrix	100 mg QD
	Thromboxane A2 생성차단		Baby Aspirin	100 mg QD
Thienopyridine	ADP 수용체 억제	Clopidogrel	Plavix	75 mg QD
	ADP 관련 혈소판 응집차단	Ticlopidine	Clid	250 mg BID

한 경우에는 아세트아미노펜 같은 약제를 병용 투여할 수 있다.

3) 니코란딜(Nicorandil)

Nicorandil은 ATP-sensitive potassium channel opener와 nitrate의 복합제제로 nitrate와 같이 NO 기전을 통하여 관상동맥을 확장시키고 potassium channel을 열어 미세관상동맥을 확장시킨다. 질산염제 대신 투여할 수 있고 내성이 없으며 10~30 mg을 하루 2~3회 경구투여한다.

4) 베타차단제(Beta blocker)

베타차단제는 심박수, 심근 수축력, 혈압을 감소시켜서 심근 산소소모량을 감소시키며, 이완기를 증가시켜서 관상동맥 혈류량을 증가시킨다. 베타 차단제를 심근경색 과거력이 있는 관상동맥질환자에서 사용한 경우 40%의 사망률 감소 효과를 보였다. 심장 선택성, 알파 교감신경 차단성, 내인성 교감신경 활성화도, 지방용해성에 따른 효과의 큰 차이는 없지만, 알파 교감신경 차단성을 가진 베타차단제는 혈관확장, 지질 개선효과, 항산화작용, 혈당 조절에 이로운 효과 등 베타수용체 차단외의 단점을 보완해 주는 이점이 있다. 좌심실 수축기능이 저하된 심부전증 환자에서도 베타차단제는 효과가 있으나 매우 소량부터 조심스럽게 사용해야 한다. 증상이 있는 서맥, 방실차단, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 말초혈관 질환에서는 금기이고, 우울증, 성기능장애, 수면장애가 있는 환자에서는 가급적 사용하지 않는다.

5) 칼슘길항제(Calcium antagonist)

칼슘길항제는 동맥을 확장시키고 심근 수축력을 감소시킨다. 칼슘길항제는 동맥확장 효과가 크며 변이형 협심

증을 비롯하여 관상동맥 경련이 주 병인인 협심증에는 필수적인 약물이다. 칼슘길항제는 dihydropyridine, diltiazem, verapamil로 분류하며, 말초혈관 확장 능력은 dihydropyridine이 가장 크고, 심근수축과 방실전도 억제력은 verapamil이 가장 크며 diltiazem은 그 중간 정도이므로 환자 상태와 치료 목적에 따라서 칼슘길항제의 종류를 선택하여 사용한다. 작용기간이 매우 짧은 nifedipine은 반사성 빈맥을 유발하고 협심증을 악화시키므로 사용하지 않는 것이 좋고, diltiazem과 verapamil은 베타차단제 대신 사용하거나 베타차단제가 금기인 환자에서 유용하게 사용할 수 있다. 부작용은 두통, 어지러움증, 다리부종, 안면홍조, 심계항진, 저혈압, 변비 등이 있다. 현재 관상동맥 질환에서 칼슘길항제보다 베타차단제를 우선 선택하는 경향이 있지만, 칼슘길항제와 베타차단제를 병용할 때 단독요법보다 더 좋은 효과를 얻을 수도 있다.

6) ACE 차단제(Angiotensin converting enzyme inhibitor)

ACE 차단제는 급성 심근경색 환자에서 특히 좌심실 기능부전이 있을 때 후부하와 좌심실 충만압을 감소시켜서 좌심실 재구도를 방지하고 운동능력을 증가시키므로, 심한 저혈압 등 금기사항이 없을 때는 반드시 사용해야 하는 약제이다. 또한 좌심실 기능저하가 없는 경우에도 심혈관계 사망, 심근경색증, 뇌졸중을 감소시킨다. 만성 안정형 협심증에서도 심혈관계 사고 예방효과가 있으며, 당뇨병이 있는 관상동맥질환자에서는 적극적인 사용이 권장된다. 흔한 부작용은 기침인데 심할 경우 angiotensin II type I receptor blocker (Sartan계 약제)를 대신 사용할 수 있다.

Table 2.

β1 nonselective/Noncardioselective		β1 selective/Cardioselective		α selective
ISA(-)	ISA(+)	ISA(-)	ISA(+)	
Nadolol (Cogard)	Pindolol (Visken)	Atenolol (Tenormin)	Acebutolol (Sectral)	Carvedilol (Dilatrend)
Propranolol (Inderal)	Carteolol (Mikelan)	Metoprolol (Betaloc)	Celiprolol (Selectol)	Labetalol (Trandate)
Sotalol (Rentibloc)		Bisoprolol (Concor)		
		Bevantolol (Calvan)		
		Betaxolol (Kerlone)		

ISA, intrinsic sympathomimetic activity; ()안은 상품명.

Table 3.

종 류	성분(상품명)
Dihydropyridine	Nifedipine (Adalat), Nicardipine (Perdipine), Felodipine (Splendil, Munobal), Amlodipine (Norvasc), Isardipine (Dynacirc), Lacidipine (Vaxar), Cilnidipine (Cinalong), Manidipine (Madi-pine), Lercanidipine (Zanidip)
Benzothiazepine	Diltiazem (Diltiazem, Dilteran, Herben)
Phenylalkylamine	Verapamil (Verapamil, Isoptin, Verelan)

2. 관상동맥 질환의 분류와 약물치료

관상동맥 질환은 그 병태생리에 따라서 심근 허혈의 기전이 다르므로 올바른 치료를 위해서는 정확한 임상적 진단이 필수적이다. 협심증을 외래에서 치료할 때는 고위 협근을 잘 구별하여야 하는데, 경미한 운동부하에도 협심증이 발생하거나, 허혈 소견이 오래 지속되는 경우, 심한 ST 절 혹은 T 파 변화를 보이거나, 혈압이 떨어지거나, 심실성 부정맥이 동반되는 경우에는 반드시 관동맥 조영술을 시행한 후에 적절한 치료법을 결정하여야 한다. 또한 협심증을 치료할 때 반드시 고려해야 할 것은 빈혈, 갑상선 기능항진증, 감염, 부정맥 등 협심증을 악화시키는 원인이 있는지 확인하고 치료하는 것이다.

1) 만성 안정형 협심(stable angina)

관동맥협착이 주 병인이다. 아스피린과 nitroglycerin 설하정도로 치료를 시작하며, nitroglycerin 설하정은 흉통이 발생한 후에 투여하거나 흉통이 발생할 것으로 예상되는 경우에 미리 예방적으로 투여할 수 있다. 증상에 따라서 추가로 베타차단제나 칼슘길항제를 단독 혹은 병용투여 하며, 질산염제는 eccentric dose regimen으로 투여해야 한다.

2) 변이형 협심증(Variant angina, Vasospastic angina)

관동맥 경련이 주 병인이며 약 50%에서 관동맥 협착을 동반한다. 반드시 질산염제와 칼슘길항제를 병합투여해야 한다. 질산염제는 eccentric dose regimen으로 투여해야 하며, nitrate free interval 동안에는 반드시 칼슘길항제를 투여해야 한다. 모든 종류의 칼슘길항제를 사용할 수 있고, 가능한 최대용량을 사용한다. 칼슘길항제의 종류에 따라 효과가 다를 수 있으므로, 한 약제에 듣지 않는 경우에는 다른 약제의 효과를 확인한다. 또한 약물의 투여 시각이 매우 중요한데, 예를 들어 주로 새벽에 증상

이 있는 환자에게는 약물을 정해진 시간에 투여하는 것 보다는 바로 자기 전에 복용하도록 하여 증상이 일어나는 시간에 약물의 혈중농도가 높게 유지되도록 한다. 베타차단제와 아스피린은 관동맥 경련을 악화시킬 수 있으므로 심한 관상동맥 협착이 있는 경우를 제외하고는 사용하지 않는다.

3) 급성 관동맥증후군(Acute coronary syndrome)

급성 관동맥증후군은 불안정형 협심증과 급성 심근경색증을 말한다. 불안정형 협심증의 치신 치료 방침은 적극적인 약물치료를 시작한 후 빠른 시간 내에 관상동맥 조영술을 시행하여 관상동맥 협착 정도를 확인하고 필요한 경우 관상동맥 성형술이나 관상동맥 우회로술을 시행하는 것이며, 급성 심근경색증은 조기 재관류 치료가 원칙이므로, 급성 관동맥증후군 환자는 관상동맥 성형술이 가능한 종합병원으로 전원한다.

3. 관상동맥 질환의 위험인자 관리

금연 : 흡연은 혈전 생성을 증가시키고, 혈압을 상승시키며, LDL cholesterol을 증가시키고, HDL cholesterol을 감소시킨다. 금연의 관상동맥 질환 일차예방 효과는 7~47%이다.

혈압 : 140/90 mmHg 이하로 조절하며, 당뇨병이 동반된 경우에는 130/85 mmHg 이하로 조절한다.

당뇨병 : 관상동맥 질환이 동반된 type 2 당뇨병은 철저한 혈당조절이 필요하며, 공복시 혈당은 80~120 mg/dL, 식후 혈당은 100~140 mg/dL, 당화혈색소는 7.0% 미만으로 조절한다.

고지혈증 : Statin은 지질 개선효과 이외에도 혈관내피세포 기능회복, 항염증작용에 의한 죽상반 안정화 작용, 항혈소판작용이 있으며, 관상동맥 질환이 확인된 모

든 환자는 콜레스테롤 수치와 관계없이 이차예방 목적으로 statin을 투여한다. LDL cholesterol을 100 mg/dL, 중성지방을 200 mg/dL 이하로 조절하며, statin 투여와 함께 식이요법, 운동, 체중감소가 병행되어야 한다. 중성지방이 높아서 HDL cholesterol이 낮은 경우에는 중성지방을 낮추기 위하여 fibrate 계통의 약물을 사용한다. 관상동맥질환이 있는 경우에는 총 콜레스테롤 220 mg/dL, 중성지방 200 mg/dL이상 일 때 각각에 작용하는 약제 1종씩 보험급여가 인정된다.

REFERENCES

- 1) Gibbon RJ, Abrahams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Fihn SD, Fraker TD, Gardin JM, O'Rouker RA, Pasternak RC, Williams SV, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC. *ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Chronic Stable Angina Summary article. J Am Coll Cardiol 41: 159-168, 2003*
- 2) Braunwald E, Antman EM, MD, Kupersmith J, Beasley JW, Levin TN, Califf RM, Pepine CJ, Cheitlin MD, Schaeffer JW, Hochman JS, Smith III EE, Jones RH, Steward DE, Kereiakes D, Theroux P, Alpert JS, Hiratzka LF, Faxon DP, Jacobs AK, Fuster V, Smith SC, Gregoratos G. *ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients with Unstable Angina and NonST-Segment Elevation Myocardial Infarction -Summary article. J Am Coll Cardiol 40:1366-1374, 2002*
- 3) Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. *Double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with chronic stable angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial Group. Lancet. 340:1421-1425, 1992*
- 4) The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: Scandinavian Simvastatin Survival Study [4S]. Lancet. 344:1383-1389, 1994*

게재목록

- 2003년 11월 : 골관절염
- 2003년 12월 : 비알코올성 지방간염의 치료
- 2004년 1월 : 두드러기

게재예정목록

- 2004년 3월 : 폐결핵의 약물치료(중례 중심으로)
- 2004년 4월 : 당뇨병의 새로운 약제의 적응증
- 2004년 5월 : 빈혈(연령에 따른 진단 및 치료원칙)