2022 KSHF Guideline for the Management of
HEART FAILURE

심부전 진료지침

대한심부전학회

KSHF
The Korean Society of Heart Failure

2022 KSHF Guideline for the Management of
HEART FAILURE

심부전 진료지침

대한심부전학회

KSHF
The Korean Society of Heart Failure

서문

대한심부전학회의 전신인 대한심장학회 심부전연구회는 우리나라에서 폭발적으로 심부전 환자가 증가하기 시작하면서 임상진료에 바로 활용할 수 있는 지침서의 필요성이 높아지던 2012년 3월 진료지침 제정위원회를 구성하여 현실에 적합한 심부전 진료지침에 대한 논의를 시작하였다. 그 결과로 2016년 만성 심부전과 2017년 급성 심부전 진료지침을 제정하여 발표하였다. 이후 2018년 대한심부전학회 산하 진료지침 위원회가 발족하였으며, 2019년 만성 심부전 진료지침 업데이트와 2020년 급성 심부전 진료지침 업데이트 형식으로 일부 내용을 개정하였으며 유관 학회들의 검토와 지지를 받아 발표하였다.

우리나라의 첫 심부전 진료지침을 발표한 후 6년 동안 전 세계적으로 발표된 임상 연구가 상당하고 대규모 국제 다기관 임상연구에 우리나라 연구진과 환자들이 적극적으로 참여하였다. 또한 독자적인 국내 연구 결과들이 상당수가 발표되었다. 2018년과 2019년 두 차례의 업데이트가 있었으나 변화된 내용을 전반적으로 반영하는 심부전 진료지침 전면개정 요구가 상당하여, 2021년부터 진료지침 위원회를 통해 원고를 수합하고 토의과정을 거쳐 2022년 전면개정판을 총 64장으로 구성하여 발표하게 되었다.

자료를 분석하여 지침의 권고안을 정하는 일련의 과정은 근거에 기반을 둔 방법으로 국내 최고의 전문가들로부터 원고를 받아 진료지침 위원회에서 검토하고 저자들로부터 다시 회신을 받은 후 편집하였다. 본 개정판이 발간되기까지 두 번 워크샵과 수십 차례의 위원회 TFT회의 그리고 다섯 차례의 편집위원회를 개최하였으며, 자문위원회와 검토위원회를 통해 실질적이고도 합리적인 의견을 도출하고자 하였다.

본 개정판 진료 지침을 준비하는 동안 2021년 9월 유럽과 2022년 4월 미국에서 각각 개정판이 발표되었다. 본 진료지침은 수용 개작을 형식을 넘어 관련 자료들을 국내 현실에 맞게 반영하고자 하였으며 우리나라 연구자들과 의료진들의 최근 연구결과를 바탕으로 하여 대한심부전학회를 중심으로 토의한 결과를 적극 반영하여 발표하고자 하였다.

본 전면개정판의 권고 사항들은 최신 의학적 근거와 토의 결과를 중심으로 작성되어 있어 현재 우리나라 국민건강보험 요양급여 기준과는 다소 다를 수 있어 현실 진료에 있어서는 제한점이 있을 수 있다.

권고 종류(class of recommendation, COR)의 평가와 결정은 치료 효과의 정도를 양적으로 분석하여 수립하였는데, 이는 현재 인정되는 진단 방법과 치료 방법의 유용성과 유해성을 평가하여 그 차이에 대한 이익의 크기를 기준으로 하였다. 효과에 대한 평가 및 결정에 대한 권고안의 확실성을 나타내는 근거 수준(level of evidence, LOE)은 진료지침 위원회에서 그 등급을 분류하여 LOE A, B, C로 순위를 나누었다(표 1, 2).

표 1. 권고 종류(COR, Class of Recommendation)와 근거 수준(Level of Evidence, LOE) 기준표

	Class I 이익 > > > 위험 검사, 치료, 투약 또는 시술을 해야 한다. 권고한다.	Class IIa 이익 > > 위험 *필요 목적에 따른 추가 연구들* 검사, 치료, 투약 또는 시술은 타당하다. 도움이 될 수 있다.	Class IIb 이익 ≥ 위험 *필요 목적이 광범위한 추가 연구들 (레지스트리 데이터)* 검사, 치료, 투약 또는 시술을 고려할 수 있다.	Class III 무익 또는 위험 이롭지 않거나 해가 될 수 있기 때문에 검사, 치료, 투약 또는 시술을 하면 안 된다. 해가 된다. 추천되지 않는다.
Level A 다수의 환자군 대상, 다수의 무작위 임상연구 혹은 메타분석 데이터를 근거	• 시술 혹은 치료가 유용하거나 효과적인 경우 • 다수의 무작위 임상연구나 메타분석에 충분한 증거가 있는 경우	• 시술 혹은 치료가 유용하거나 효과적임을 시사하는 경우 • 다수의 무작위 임상연구나 메타분석에서 일부 상충하는 증거가 있는 경우	• 권고사항의 유용성과 효과가 덜 확립된 경우 • 다수의 무작위 임상연구나 메타분석에 크게 상충하는 증거가 있는 경우	• 시술 혹은 치료를 위한 사항이 유용하거나 효과적이지 않고 해가 되는 경우 • 다수의 무작위 임상연구나 메타분석에 충분한 증거가 있는 경우
Level B 제한된 환자군 대상, 하나의 무작위 임상연구 혹은 비무작위 임상연구 데이터를 근거	• 시술 혹은 치료가 유용 하거나 효과적인 경우 • 하나의 무작위 임상연구 또는 비무작위 임상연구에 증거가 있는 경우	• 시술 혹은 치료가 유용하거나 효과적임을 시사하는 경우 • 하나의 무작위 임상연구 또는 비무작위 임상연구에 일부 상충하는 증거가 있는 경우	• 권고사항의 유용성과 효과가 덜 확립된 경우 • 하나의 무작위 임상연구 또는 비무작위 임상연구들에 크게 상충하는 증거가 있는 경우	• 시술 혹은 치료를 위한 사항이 유용하거나 효과적이지 않고 해가 되는 경우 • 하나의 무작위 임상연구 또는 비무작위 연구들에 증거가 있는 경우
Level C 매우 제한된 환자군 대상, 전문가 견해, 사례 연구 또는 치료의 기준	• 시술 혹은 치료가 유용하거나 효과적인 경우 • 전문가 견해, 사례 연구 또는 치료의 기준	• 시술 혹은 치료가 유용하거나 효과적임을 시사하는 경우 • 전문가 견해, 사례 연구 또는 치료의 기준에 대한 견해가 일치하지 않는 경우	• 권고사항의 유용성과 효과가 덜 확립된 경우 • 전문가 견해, 사례 연구 또는 치료의 기준에 대한 견해가 일치하지 않는 경우	• 시술 혹은 치료를 위한 사항이 유용하거나 효과적이지 않고 해가 되는 경우 • 전문가 견해, 사례 연구 또는 치료의 기준

표 2. 권고 종류(COR, Class of Recommendation) 한글 표현

I	OO 해야 한다. 권고한다.
IIa	OO 하는 것은 타당하다. 도움이 될 수 있다.
IIb	OO 하는 것을 고려할 수 있다.
III	OO 하면 안 된다. 해가 된다. 추천되지 않는다.

OO: 진단 행위, 검사, 치료, 치료 행위 등.

이번 심부전 진료지침 전면개정판은 대한심장학회 진료지침위원회(대한심장학회, 대한고혈압학회, 대한심부전학회, 대한부정맥학회, 대한심혈관중재학회, 대한임상순환기학회, 심장대사증후군학회, 한국심초음파학회, 한국지질동맥경화학회 위원으로 구성)와 대한심장혈관흉부외과학회 심부전외과학회 및 대한당뇨병학회의 검토와 동의를 받았다. 마지막으로 본 진료지침 개정에 참여한 위원들은 어떤 외부 영향을 받지 않았고, 이해 상충을 배제하기 위해 최선의 노력을 다하였음을 밝힌다.

2022년 7월

대한심부전학회 진료지침 제정위원회 위원장

집필진

진료지침위원회

회장

강석민 연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과

위원장

조현재 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 순환기내과

위원

강도윤 울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과

강지훈 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 순환기내과

김경희 인천세종병원 심장내과

김민석 울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과

김윤기 고려대학교 의과대학 고대안암병원 순환기내과

김은경 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 순환기내과

김인철 계명대학교 의과대학 계명대학교 동산병원 심장내과

박상민 을지대학교 의과대학 노원을지병원 심장내과

박진주 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 순환기내과

박훈준 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 순환기내과

양정훈 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 순환기내과

엄재선 연세대학교 의과대학 용인세브란스병원 심장내과

오재원 연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과

위 진 가천대학교 의과대학 가천대 길병원 심장내과

윤종찬 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 순환기내과

이상언 울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과

이소령 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 순환기내과

이수용 부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 순환기내과

이주희 질병관리청 국립보건연구원

이찬주 연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과

장세용 경북대학교 의과대학 경북대학교병원 순환기내과

정성호 울산대학교 의과대학 서울아산병원 흉부외과

조재영 전남대학교 의과대학 전남대학교병원 순환기내과

현준호 울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과

황호영 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 흉부외과

진료지침 검토위원회

조명찬 대한심장학회 회장, 전 심부전학회 회장, 충북대학교 의과대학 충북대학교병원 심장내과

전은석 전 심부전학회 회장, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 순환기내과

최동주 전 심부전학회 회장, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 순환기내과

강석민 회장, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과

유병수 부회장, 연세대학교 원주의과대학 원주세브란스기독병원 심장내과

최진오 총무이사, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 순환기내과

정욱진 학술이사, 가천대학교 의과대학 가천대 길병원 심장내과

조현재 진료지침이사, 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 순환기내과

진료지침 편집위원회

위원장

조현재 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 순환기내과

위원

김민석 울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과

박상민 을지대학교 의과대학 노원을지병원 심장내과

윤종찬 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 순환기내과

이소령 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 순환기내과

이주희 질병관리청 국립보건연구원

조재영 전남대학교 의과대학 전남대학교병원 순환기내과

황호영 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 흉부외과

집필진

강도윤 울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과

강지훈 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 순환기내과

김경희 인천세종병원 심장내과

김다래 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 순환기내과

김민석 울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과

김봉준 고신대학교 의과대학 고신대학교복음병원 심장내과

김소리 고려대학교 의과대학 고대안암병원 순환기내과

김수진 부천세종병원 소아청소년과

김윤기 고려대학교 의과대학 고대안암병원 순환기내과

김은경 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 순환기내과

김응주 고려대학교 의과대학 구로병원 순환기내과

김인철 계명대학교 의과대학 계명대학교 동산병원 심장내과

김진진 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 순환기내과

김현중 건국대학교 의과대학 건국대학교병원 심장혈관내과

김형윤 전남대학교 의과대학 전남대학교병원 순환기내과

김혜미 중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 순환기내과

나진오 고려대학교 의과대학 구로병원 순환기내과

박상민 을지대학교 의과대학 노원을지병원 심장내과

박성미 고려대학교 의과대학 고대안암병원 순환기내과

박성지 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 순환기내과

박승정 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 순환기내과

박재형 충남대학교 의과대학 충남대학교병원 심장내과

박진주 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 순환기내과

박훈준 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 순환기내과

서석민 가톨릭대학교 의과대학 은평성모병원 순환기내과

신미승 가천대학교 의과대학 가천대 길병원 심장내과

심지영 연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과

양동헌 경북대학교 의과대학 경북대학교병원 순환기내과

양정훈 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 순환기내과

엄재선 연세대학교 의과대학 용인세브란스병원 심장내과

오재원 연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과

위 진 가천대학교 의과대학 가천대 길병원 심장내과

유병수 연세대학교 원주의과대학 원주세브란스기독병원 심장내과

유희태 연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과

윤종찬 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 순환기내과

이소령 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 순환기내과

이수연 인천세종병원 심장내과

이수용 부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 순환기내과

이주희 질병관리청 국립보건연구원

이찬주 연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과

정미향 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 순환기내과

정성호 울산대학교 의과대학 서울아산병원 흉부외과

정욱진 가천대학교 의과대학 가천대 길병원 심장내과

정진옥 충남대학교 의과대학 충남대학교병원 심장내과

정혜문 경희대학교 의과대학 경희대학교병원 순환기내과

조동혁 연세대학교 원주의과대학 원주세브란스기독병원 심장내과

조상호 한림대학교 의과대학 성심병원 순환기내과

조양현 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 흉부외과

조재영 전남대학교 의과대학 전남대학교병원 순환기내과

조현재 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 순환기내과

최성훈 한림대학교 의과대학 강남성심병원 순환기내과

최자연 고려대학교 의과대학 구로병원 순환기내과

최정현 부산대학교 의과대학 부산대학교병원 순환기내과

최진오 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 순환기내과

최홍미 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 순환기내과

한성우 한림대학교 의과대학 동탄성심병원 순환기내과

현준호 울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과

홍그루 연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과

홍석근 부천세종병원 심장내과

황호영 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 흉부외과

약어 목록

약어	풀어쓰기
ADHERE	Acute Decompensated HEart Failure National Registry
AFFIRM-AHF	A Randomised, Double-blind Placebo Controlled Trial Comparing the Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalisations and Mortality in Iron Deficient Subjects Admitted for Acute Heart failure
A-HeFT	African-American Heart Failure Trial
AIRE	Acute Infarction Ramipril Efficacy
Aldo-DHF	Aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure
ANP	Atrial natriuretic peptide
ARNI	Angiotensin receptor neprilysin inhibition
ASCEND-HF	Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure
ATLAS	Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival
AV	Aortic valve
BAMI	The Effect of Intracoronary Reinfusion of Bone Marrow-derived Mononuclear Cells (BM-MNC) on All Cause Mortality in Acute Myocardial Infarction
BiPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
BMI	Body mass index
BNP	B-type Natriuretic Peptide
CANPAP	Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure
CAPRICORN	Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction
CARE-HF	Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study
CARESS-HF	Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure
CHARM	Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
CI	Cardiac Index
CIBIS-II	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II
CMR	Cardiac Magnetic Resonance Imaging
CNP	C-type natriuretic peptide
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure
CONSENSUS	Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
COPERNICUS	Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival

약어	풀어쓰기
CORONA	Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRT	Cardiac resynchronization therapy
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DAD-HF	Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure
DOSE	Diuretic Optimization Strategies Evaluation
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
EMPHASIS-HF	Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure
EPHESUS	Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival
ESCAPE	Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness
ESC-EORP-HFA HF-LT Registry	ESC-EURObservational Research Programme-Heart Failure Association Heart Failure Long-Term Registry
EVEREST	Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study
ExTraMATCH	Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure
FAIR-HF	Ferinject® Assessment in Patients with IRon Deficiency and Chronic Heart Failure
GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insuffi cienza cardiaca
HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal/liver function (1 point each), Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (.65), Drugs/alcohol concomitantly (1 point each)
HEAAL	Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan
HFmrEF	Heart failure with mildly reduced ejection fraction
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
IABP	Intra-Aortic Balloon Pump
IABP-SHOCK II	Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
INR	International Normalized Ratio
I-PRESERVE	Irbesartan in heart failure with preserved systolic function
ISDN	Isosorbide dinitrate
KorAHF registry	the Korean Acute Heart Failure registry
LVAD	Left ventricular assist device
MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy

약어	풀어쓰기
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure
MIRACLE	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation
NOAC	New Oral Anti-Coagulants, Non-vitamin K Oral Anticoagulants
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
NT-proBNP	N-Terminal pro B-type Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Assoication
OPTIMAAL	Optimal Therapy in Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan
PARADIGM-HF	Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PEP-CHF	Perindopril for Elderly People with Chronic Heart failure
PIONEER-HF	Comparison of Sacubitril-Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode
$PPAR_{\gamma}$	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
pVAD	percutaneous Ventricular Assist Device
RAAM-PEF	Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
RAPID-CHF	Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure
RED-HF	Reduction of Events with Darbepoetin Alfa in Heart Failure Trial
REMATCH	Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure
ROC	Receiver operating characteristic
ROSE	Renal Optimization Strategies Evaluation
SAVE	Survival and Ventricular Enlargement
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SENIORS	Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure
SHIFT	Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial
SIADH	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
STAMINA-HeFT	Study of Anemia in Heart Failure Trial
STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion

약어	풀어쓰기
TOPCAT	Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist CHA_2DS_2-VASc Cardiac failure, Hypertension, Age ≥75 (Doubled), Diabetes, Stroke (Doubled)-Vascular disease, Age 65-74 and Sex category (Female)
TRACE	TRAndolapril Cardiac Evaluation
TRANSITION	a multicentre, randomized, open-label, parallel-group study comparing pre-discharge and post discharge treatment initiation with sacubitril/valsartan in heart failure patients with reduced ejection-fraction hospitalised for an acute decompensation event
UNLOAD	Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure
Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Trial
VALIANT	Valsartan In Acute myocardial infarction
V-HeFT	Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure Trial

국문	영문
5-플루오로우라실	5-fluorouracil
5형 포스포디에스테라제 길항제	Phosphodiesterase-5 Inhibitor
강심제	Inotropics
글루카곤 유사 펩타이드-1	Glucagon like Peptide-1
나이트레이트	Nitrate
나트륨이뇨펩타이드	Natriuretic Peptide
네시리타이드	Nesiritide
네파조돈	Nefazodone
네프릴리신	Neprilysin
넬피나비어	Nelfinavir
노르에피네프린	Norepinephrine
니트로글리세린	Nitroglycerin
니트로푸루시드	Nitroprusside
다베포에틴	Darbepoetin Alfa
다비가트란	Dabigatran
당뇨병케토산증	Diabetic Ketoacidosis
도부타민	Dobutamine
도파민	Dopamine
도페틸리드	Dofetilide

국문	영문
드로네다론	Dronedarone
디곡신	Digoxin
디펩티딜 펩티다제-4	Dipeptidyl peptidase-4 Inhibitor
라미프릴	Ramipril
레닌-안지오텐신-알도스테론계 차단제	Renin-angiotensin-adosterone-system Blocker, RAAS Blocker
레보시멘단	Levosimendan
로자탄	Losartan
리바록사반	Rivaroxaban
리시노프릴	Lisinopril
리토나비어	Ritonavir
마이토마이신-C	Mitomycin-C
마크롤라이드계 항생제	Macrolide Antibiotics
메톨라존	Metolazone
밀리논	Milrinone
바소프레신 길항제	Vasopressin Antagonist
바소프레신 수용체 길항제	Vasopressin Receptor Antagonist
박출률 감소 심부전	Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF
박출률 경도 감소 심부전	Heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF
박출률 보존 심부전	Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF
발사르탄	Valsartan
베타차단제	Beta Blocker
부메타니드	Bumetanide
브로모크립틴	Bromocriptine
비소프롤롤	Bisoprolol
비스테로이드항염증제	NSAIDs
사이클로스포린	Cyclosporine
사쿠비트릴	Sacubitril
선택적세로토닌재흡수억제제	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
세레락신	Serelaxin
소탈롤	Sotalol
스타틴	Statin
스테로이드	Steroid

국문	영문
스피로놀락톤	Spironolactone
시스플라틴	Cisplatin
시클로포스파미드	Cyclophosphamide
실데나필	Sildenafil
아미오다론	Amiodarone
아밀로라이드	Amiloride
아스피린	Aspirin
아픽사반	Apixaban
안지오텐신수용체-네프릴리신 억제제	Angiotensin receptor neprilysin inhibitor
안지오텐신수용체차단제	Angiotension II Receptor Blocker
안지오텐신전환효소억제제	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, ACE Inhibitor
안트라사이클린	Anthracycline
알로푸리놀	Allopurinol
암로디핀	Amlodipine
에플레레논	Eplerenone
에피네프린	Epinephrine
염류코르티코이드 수용체 길항제 (알도스테론 길항제)	Mineralocorticoid antagonist
와파린	Warfarin
이바브라딘	Ivabradine
이소소르비드	Isosorbide
이트라코나졸	Itraconzole
인다파미드	Indapamide
인터페론	Interferon
적혈구생성 자극제	Erythropoiesis-stimulating Agents
중성 엔도펩티다제	Neutral Endopeptidase
지속형 메토프롤롤	Metoprolol succinate extended release (Metoprolol CR/XL)
카르베딜롤	Carvedilol
카테콜라민	Catecholamine
칸데사르탄	Candesartan
칼슘통로차단제	Calcium Channel Blockers
캅토프릴	Captopril

국문	영문
케토코나졸	Ketoconazole
콜히친	Colchicine
퀴나프릴	Quinapril
퀴니딘	Quinidine
크레아티닌	Creatinine
클라리트로마이신	Clarithromycin
클로르탈리돈	Chlorthalidone
탁소이드	Tazoids
텔리트로마이신	Telithromycin
토르세미드	Torsemide
톨밥탄	Tolvaptan
트라스투주맙	Trastuzumab
트란돌라프릴	Trandopril
트로포닌	Troponin
트리메토프림-설파메톡사졸	Trimethoprim-sulfamethoxazole
트리암테렌	Triamterene
티아졸리딘다이온	Thiazolidinedione
티아지드	Thiazide
페린도프릴	Perindopril
펠로디핀	Felodipine
포스포디에스테라제 길항제	Phosphodiesterase Inhibitor
푸로세미드	Furosemide
하이드랄라진	Hydralzine
하이드로클로로티아지드	Hydrochlorothiazide

목차

서문 ··· iii
집필진 ··· vi
약어 목록 ··· x

Part I 심부전의 정의와 진단

1. 심부전의 정의 및 분류 ··· 2
2. 심부전의 역학 ··· 5
3. 심부전의 진단 알고리듬 ··· 8
4. 심부전의 진단을 위한 검사 ··· 12
   1. 나트륨이뇨펩타이드 ··· 13
   2. 그 외 다른 바이오마커 ··· 15
5. 진단을 위한 영상검사 ··· 17
   1. 심기능 평가 ··· 17
   2. 심부전 원인 규명 ··· 19
6. 심부전 진단에 있어 유전 검사의 역할 ··· 24
7. 박출률 보존 심부전의 진단 ··· 27
   1. 점수 기반 알고리듬 ··· 27
   2. 표준 검사 ··· 28
   3. 이완기 기능 부하 검사 ··· 29

Part II 심부전의 치료

8. 박출률 감소 심부전의 치료 알고리듬 38

9. 레닌-안지오텐신계 차단제 42

1. 안지오텐신전환효소억제제 42

2. 안지오텐신수용체차단제 43

3. 안지오텐신수용체–네프릴리신억제제(ARNI) 45

10. 베타차단제 48

11. 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제) 51

12. 나트륨-포도당 공동수송체2(SGLT2) 억제제 54

13. 이뇨제 56

14. 바소프레신 V2 수용체 길항제(Tolvaptan) 61

15. 이바브라딘(Ivabradine) 62

16. 디곡신 64

17. 베리시구앗(Vericiguat) 67

18. 오메캠티브(Omecamtiv mercabil) 68

19. 항응고제, 항혈소판제 69

20. 관상동맥의 재관류치료 75

1. 심부전 환자에서의 관상동맥우회로술 75

2. 심부전 환자에서의 경피적 관상동맥중재술 76

3. 관상동맥우회로술과 경피적 관상동맥중재술의 비교 76

21. 삽입형 심율동전환 제세동기(ICD) 78

1. 급성 심장사의 2차 예방 79

2. 급성 심장사의 1차 예방 79

3. 피하 심율동전환 제세동기 80

4. 심율동전환 제세동기 삽입 후 관리 80

22. 심장 재동기화 치료(CRT) 81

23. 판막질환의 치료 85
1. 대동맥판막 86
2. 승모판막 86
24. 박출률 경도 감소 심부전의 치료 90
25. 박출률 보존 심부전의 치료 94
26. 우심부전의 진단과 치료 97
27. 심근염 102
28. 심장 아밀로이드증 107
29. 심근병증 112
1. 확장성 심근병증 112
2. 비후성 심근병증 114
30. 심낭질환 117
31. 스트레스 심근병증 120
32. 빈맥유발 심근병증 122
33. 성인 선천성 심장병 124
34. 비약물치료 및 의료의 질 향상 - 다학제 접근 127
35. 심장재활 129
36. 상급병원 전원/심부전 전문가 의뢰 131
37. 심부전 환자에서 질 향상을 위한 성과 측정 혹은 임상 질 지표 134

Part III 원인 질환과 동반 질환 치료

38. 고혈압 158
39. 폐고혈압 162
40. 허혈성 심장병 165
41. 심방세동 172

42. 심실 부정맥 175
43. 전도 장애 179
44. 판막질환 181
1. 대동맥판막 협착 182
2. 대동맥판막 역류 182
3. 승모판막 역류 183
4. 삼첨판막 역류 183
45. 당뇨병 185
46. 신장기능 장애 및 전해질 이상 188
1. 신장기능 장애 188
2. 전해질 이상 189
47. 호흡기계 질환 191
48. 철 결핍과 빈혈 192
49. 심부전과 수면무호흡 195
50. 우울증/인지장애 200
51. 임신 202
52. 악성 종양 또는 항암치료와 연관된 심부전 205

Part IV 중증 심부전

53. 중증 심부전의 정의 및 분류 226
54. 심인성 쇼크 230
55. 임시형 기계적 순환보조장치 232
56. 삽입형 좌심실보조장치 235
57. 심장이식 238
58. 심부전 환자의 완화의료 및 말기 돌봄 242

Part V 급성 심부전

59. 급성 심부전 248

60. 급성 심부전의 모니터링 253

61. 이뇨제 255

62. 혈관확장제 및 기타 약제들 258

1. 주사용 혈관확장제 258
2. 혈전증 예방을 위한 항응고요법 259
3. 마약류 259
4. 디곡신 및 항부정맥제 259

63. 강심제와 혈관수축제 260

1. 강심제 260
2. 혈관수축제 261
3. 강심제 및 혈관수축제의 사용 방침 262

64. 퇴원 준비 264

Supplement 부록 (국민건강보험 요양급여기준 - 2022년 현재)

- 삽입형 심율동전환 제세동기 274
- 비후성 심근병증의 심율동전환 제세동기 삽입의 급여 기준 275
- 심장 재동기화 치료 276
- 심방빈맥 전극도자 절제술 277
- 삽입형 좌심실보조장치(LVAD) 277

심부전의 정의와 진단

Part I

Chapter

1 심부전의 정의 및 분류

1. 심부전의 정의

심부전은 심장의 기능적 혹은 구조적 이상으로 심실의 혈액 박출 혹은 충만에 이상이 발생하여 호흡곤란, 다리 부종, 피로 등의 증상이 생기고 폐의 수포음, 경정맥압 상승 등의 신체 징후가 동반될 수 있는 임상 증후군이다. 이는 한 가지 질환이 아니라 여러 원인질환에 의해 발생할 수 있으며, 원인질환을 확인하는 것은 진단뿐 아니라 치료적인 측면에서도 중요하다. 심장의 여러 부위인 심근, 심외막, 심내막, 판막, 대혈관의 이상 또는 리듬과 전도장애 등으로 심부전이 발생할 수 있으나 심근경색에 의한 심근 이상이 가장 흔한 심부전의 원인이다.

2. 심부전의 분류

좌심실 박출률은 좌심실의 수축기능을 측정하는 지표로 심부전을 분류하는 데 이용되어 왔다. 일반적으로 좌심실 박출률이 40% 이하로 떨어진 경우를 박출률 감소 심부전(Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)으로 정의하고, 박출률이 50% 이상인 경우를 박출률 보존 심부전(Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)으로 정의한다. 또한, 박출률이 41–49% 사이인 경우 과거 경계형 박출률 심부전(Heart failure with mid-range EF, HFmrEF)으로 분류하여 HFpEF와 가까운 질환으로 이해하였으나, 이후 이 환자군에서 HFrEF의 약물치료에 비슷한 효과를 보였다는 연구들이 보고되면서 HFrEF에 좀 더 가까운, 박출률 경도 감소 심부전(Heart failure with mildly reduced EF, HFmrEF)으로 분류하게 되었다.[1-9]

일부 가이드라인에서는 심부전의 증상과 징후가 있고 좌심실 박출률이 40% 이하로 측정된 환자가 추적 검사에서 박출률이 40%를 초과하고 이전 검사 대비 10% 이상 향상된 경우 또는 박출률이 50% 이상으로 향상된 경우에 박출률 회복 심부전(Heart failure with recovered EF)으로 분류하였다. 하지만 좌심실 박출률이 향상되었다고 해서 기능 이상이 완전히 회복되지 않았을 가능성이 높고 심부전 상태를 벗어났다고 보기 어려운 관계로 '회복'이라는 용어는 부적절한 점이 있다. 실제 임상진료에서 이와 같이 치료 후 박출률이 향상된 환자군에서 치료를 중단하였을 경우 다시 좌심실 기능이 악화될

표 1. 심부전의 분류

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

* 징후는 심부전의 초기 단계(특히 박출률 보존 심부전), 또는 최적의 치료를 받는 경우 동반되지 않거나 비특이적일 수 있음.

가능성이 높아 독립된 질환군으로 분류하기 보다는 박출률 감소 심부전의 한 형태로 생각하는 것이 타당할 것이다. 하지만 연구와 통계를 위해 이러한 환자군을 따로 분류하고자 하는 경우에는 박출률 '호전' 심부전(Heart failure with improved EF)으로 명명하는 것은 합리적일 수 있겠다.[10]

(1) 박출률 경도 감소 심부전 관련 국내 연구 결과

국내 KorAHF 연구에서는 경계형 박출률 심부전이 16% 정도 존재하였고, 예후는 박출률 감소 심부전과 박출률 보존 심부전의 중간 정도로 확인되었다.[6] 그 환자군 중 판막 또는 선천성 심장병, 가역적 심근병증을 제외한 환자군을 분석하였을 때 1/3 정도는 과거 박출률 감소 심부전에서 회복된 환자였고, 레닌-안지오텐신-알도스테론계 차단제의 사용이 생존율 향상과 관련 있었다.[7] KAMIR-NIH 연구에서도 급성 심근경색증 후 베타차단제를 사용했을 때 박출률 감소 심부전과 경계형 박출률 심부전에서는 생존율 향상이 관찰되었지만, 박출률 보존 심부전의 경우 생존율 향상이 없었다.[8,9] 박출률 감소 심부전의 전통적인 치료제가 경계형 박출률 심부전에서도 비슷한 효과를 보여서 이 질환군을 박출률 경도 감소 심부전으로 용어 변경하게 되었다.

3. 심부전의 다양한 분류

심부전 진단을 받고 경과가 안정적이나 서서히 질병이 진행하는 경우 '만성 심부전'이라 부른다. 만성 심부전이 갑자기 또는 서서히 악화되는 경우 모두 '비대상성'으로 부른다. 이 경우 입원하거나 입원하지 않아도 이뇨제 정맥주사가 필요할 수 있다. 일정 기간 증상이 없거나 호전된 경우 '대상성' 심부전으로 부른다. 갑자기 심부전 증상/징후가 악화되어 계획에 없던 입원 또는 응급실 방문이 필요한 경우 '급성 심

부전'으로 정의한다. 심근경색, 심근염 등의 이유로 처음 심부전 증상이 발생한 경우 '새로 진단된(de novo)' 심부전이라 부른다. 심부전은 우심실 기능저하로 발생할 수도 있는데 이 경우 '우심부전'이라 부른다. 가장 흔한 원인은 좌심실 기능저하에 의한 이차적인 폐고혈압인데, 그 외 심근경색, 부정맥 형성 우심실 심근병증(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC), 판막질환이 원인일 수도 있다.[11]

Chapter

2 심부전의 역학

1. 유병률

심부전의 유병률은 전 세계적으로 빠르게 증가 하고 있으며, 유의미한 동반질환 및 사망과도 밀접한 연관이 있다.[12] 특히 65세 이상의 노인 인구에서 입원과 사망의 주요 원인 중 하나이다.[13] 미국의 경우, 2007년부터 2010년까지 국민건강영양조사의 결과에 의하면 20세 이상의 인구에서 510만 명 이상이 심부전을 갖고 있는 것으로 추정하고 있으며,[14] 2030년에는 약 46%가 증가하여 18세 이상에서 약 800만 명을 넘어설 것으로 예상되고 있다.[15] 아시아권의 경우, 중국에서는 2010년 연구결과 약 400만 명이 심부전을 갖고 있고, 남성보다는 여성에서 유병률이 더 높은 것으로 보고되었다.[16] 일본의 경우에도 2005년 심부전 환자의 유병률이 약 100만 명으로 추정되었고 2035년에는 30% 정도가 증가하여 130만 명에 달할 것으로 추정하고 있다.[17]

건강보험공단 맞춤형 데이터베이스에 포함된 대한민국 국민 4분의 1의 자료를 분석한 2020년 심부전백서에 따르면 우리나라 심부전의 보통유병률은 2002년 0.77%에서 2018년 2.24%로 증가하는 추세를 보였다. 2018년에는 1,159,776명(2.24%)의 심부전 환자가 있었으며 그 중 여자 환자는 600,244명(2.31%), 남자 환자는 559,532명(2.16%)이었다. 심부전 환자의 보통유병률 및 연령표준화유병률은 모두 증가 추세다. 남성의 경우 2002-2018년 사이 10만 명당 심부전의 보통유병률은 284%(569명→2,186명), 연령표준화유병률은 116%(1,106명→2,386명) 증가하였으며 여성의 경우 2002-2018년 사이 10만 명당 심부전의 보통유병률은 194%(768명→2,261명), 연령표준화유병률은 70%(1,270명→2,164명) 증가하였다. 심부전의 유병률은 나이에 따라서 급격히 증가하는 경향을 보인다. 2018년에는 50세 미만에서 0.1-0.7% 정도인 유병률이 50대에서 1.88%, 80대에서 16.9% 이상으로 급격하게 증가한다. 특히 80세 이상 연령에서의 유병률이 전체 유병률의 약 15배 이상 높아 나이가 심부전의 가장 중요한 위험요인임을 알 수 있다.

2. 발생률

심부전의 보통발생률은 약간 증가하였지만 연령표준화발생률은 감소 추세다. 남성에서

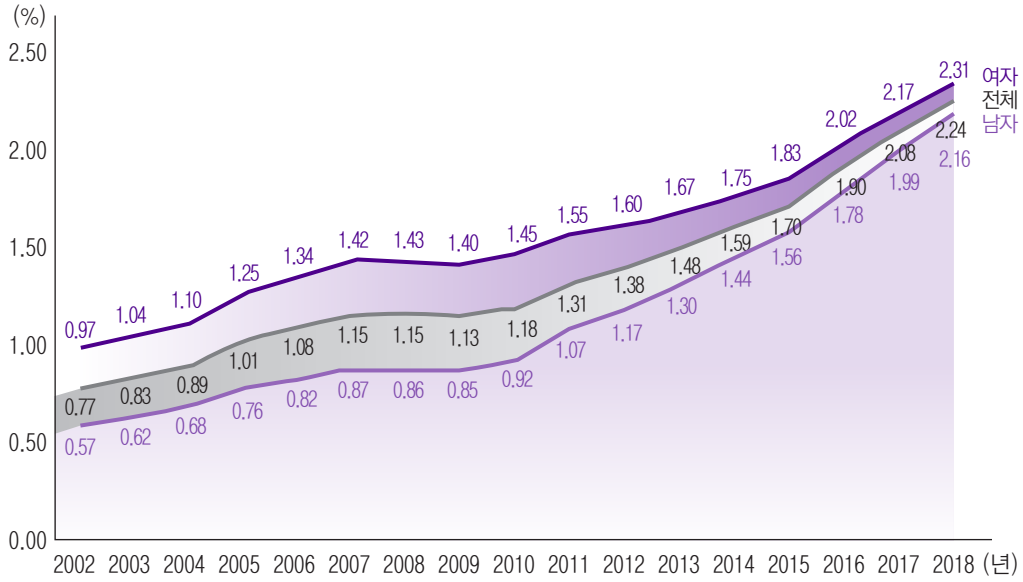

그림 1. 우리나라 심부전 유병률의 변화

2004–2018년 사이 10만 명당 심부전의 보통발생률은 59% (367명→587명) 증가하였지만, 연령표준화발생률은 19% (650명→624명) 감소하였다. 여성에서는 2004–2018년 사이 10만 명당 심부전의 보통발생률은 6% (540명→572명) 증가하였지만 연령표준화발생률은 32% (729명→497명) 감소하였다. 이는 심부전의 원인 질환 중 하나인 허혈성 심장병 및 판막질환의 치료가 개선되어 심부전으로 진행을 막는 것이 원인으로 추정된다.

3. 사망률

하지만 심부전 환자의 보통사망률 및 연령표준화사망률은 모두 증가 추세이다. 남성에서 2002–2018년 사이 10만 명당 심부전 환자의 보통사망률은 320% (39명→231명), 연령표준화사망률은 131% (97명→292명) 증가하였다. 여성에서도 2002–2018년 사이 10만 명당 심부전 환자의 보통사망률은 355% (39명→259명), 연령표준화사망률은 140% (61명→194명) 증가하였다.

4. 원인질환

프레밍햄 연구의 결과에 따르면 65세 이상 고령인구에서 심부전 발생이 1,000명당 10명에 달하고 심부전 환자의 75%가 이미 고혈압을 가지고 있는 것으로 보고되었다.[18] 2013년 건강보험공단 자료를 이용한 우리나라 심부전 동반질환을 분석한 결과 허혈성 심장병과 고혈압이 각각 45.4%와 43.6%로 가장 높았고 심장판

막증이 5.6%, 심근병증이 3.1%로 그 뒤를 이었다. 만성 심부전의 원인질환과 관련하여 2005년에 보고된 바가 있다. 1998년부터 2003년까지 국내 9개 대학 병원에서 조사한 결과, 허혈성 심장병이 원인 질환인 환자가 32.3%로 가장 많았고 심근병증이 22.7%, 고혈압성 심장병이 16.5%, 심장판막증이 13.5% 순이었다. 선천성 심장병, 심내막염, 심근염 등의 기타 원인과 원인질환이 불분명한 경우가 15.0%를 차지하였다.[19] 2004년부터 2009년까지 입원한 심부전 환자를 대상으로 조사한 Korean Heart Failure Registry (KorHF)에 의하면 허혈성 심장병이 52.3%, 고혈압성 심장병이 36.7%, 심근병증 26.5%, 심장판막증이 12.7%를 차지하였다.[20] 또한 2011-2014년까지 급성 심부전으로 입원한 5,625명의 환자를 조사한 Korean Acute Heart Failure (KorAHF) Registry에는 허혈성 심장병 37.6%, 심근병증 20.6%, 심장판막증 14.3%, 빈맥으로 인한 심부전(10%), 그리고 고혈압성 심장병 4%였다. 허혈성 심장병은 우리나라에서도 가장 중요한 심부전의 원인 질환이다.

좌심실 박출률로 분류한 심부전 환자의 비율은 다음과 같다. KorHF 레지스트리에서 평균 좌심실 박출률은 38.5±15.7%였다. 박출률 감소(HFrEF), 박출률 경도 감소(HFmrEF) 및 박출률 보존 심부전(HFpEF)이 있는 환자는 각각 1,638명(57.6%), 491명(17.3%), 714명(25.1%)이었다. KorAHF 레지스트리에서는 60.5%는 HFrEF, 14.3% HFmrEF 그리고 25.2%는 HFpEF 환자였다. 우리나라에서도 최근 진행되고 있는 식습관의 서구화, 신체활동시간의 부족 등으로 인한 심혈관 질환 위험요인의 증가와 급속도로 진행되는 고령인구의 증가로 인하여 심부전의 유병률은 앞으로 크게 증가할 것으로 예상된다.

Chapter

3 심부전의 진단 알고리듬

핵심 권고사항

심부전이 의심되는 환자에서 다음의 초기검사를 권고한다.

1. 혈중 BNP 또는 NT-proBNP 측정 (Class I, Level of Evidence B)
2. 12유도 심전도 (Class I, Level of Evidence C)
3. 흉부방사선촬영 (Class I, Level of Evidence C)
4. 심초음파검사 (Class I, Level of Evidence C)
5. 일반혈액검사(CBC, 전체혈구계산), 혈청 urea, 전해질, 신장기능(creatinine), 간기능검사를 포함하는 일반화학검사, 공복혈당, 당화혈색소, 지질검사, 혈청 철(TSAT, 페리틴), 갑상선 기능검사 (Class I, Level of Evidence C)

환자의 증상과 징후에 대한 주의 깊은 병력의 청취와 신체검사는 심부전 진단 시 가장 기본적이며 중요한 단계이다. 심부전 환자는 많은 증상(표 1)을 호소할 수 있는데, 그 중 호흡곤란은 심부전의 가장 흔한 증상으로 활동 시에 심해지나, 심폐질환 이외에도 기도, 호흡 근육, 흉벽의 이상에서도 나타나며, 정상인에서도 운동 시 호흡곤란을 호소할 수 있어 비특이적이다.[21] 심부전의 대상부전이 점차 심해지면 앉아 있는 자세가 누운 자세보다 더 편한 기좌호흡을 호소하며, 발작성 야간 호흡곤란이 발생한다. 기좌호흡과 발작성 야간 호흡곤란의 경우 심부전의 조금 더 특이적인 증상이나 빈도가 적어 경한 증상을 보이는 환자에 있어 민감하지 못하다. 또한 심박출량의 감소는 심한 피로감을 야기하며 부정맥이 있는 환자는 두근거림을 호소한다. 우심실 기능장애가 동반되면 식욕부진, 소화불량 및 복부 팽만감을 호소한다. 또한 착란, 어지러움, 우울증 등의 신경계 증상이 나타날 수 있으나 일반적으로 심부전에 비특이적으로 다른 질환과의 감별에 도움이 되지 못한다.

호흡곤란과 같은 심부전의 증상은 발현에 필요한 활동의 정도에 따라 중증도를 나누게 되는데(표 2), 심부전의 질병 경과나 치료에 대한 반

표 1. 심부전의 증상과 징후

증상		징후	
전형적	비전형적	특이적	비특이적
호흡곤란 기좌호흡 발작성 야간 호흡곤란 운동 능력저하 피로감 운동 후 회복지연 발목 부종	야간 기침 천명 체중 증가(>2 kg/주) 체중 감소 포만감 식욕저하 착란 우울 두근거림 실신	경정맥압 상승 간 경정맥 확장 제3심음 심첨박동 전위 심잡음	말초부종 폐비빔소리(pulmonary crepitations) 폐기저부 타진 시 둔탁음 빈맥 불규칙한 맥박 빈호흡(>16회/분) 간비대 복수 전신쇠약

표 2. 뉴욕심장학회(New York Heart Association, NYHA) 기능등급

Ⅰ	신체 활동에 제한이 없음. 일상 활동에서 증상이 없음
Ⅱ	신체 활동에 약간의 제한이 있음. 안정 시에는 증상이 없으나, 일상 활동에는 증상이 있음
Ⅲ	신체 활동에 심한 제한이 있음. 안정 시에는 증상이 없으나, 일상 활동보다 낮은 활동 시에도 증상이 있음
Ⅳ	안정 시에도 증상이 있으며, 신체 활동으로 증상이 심해짐

응을 추적하는 데 도움이 되나 심장기능의 이상 정도와 비례하지는 않는다.

심부전 진단 시 심부전 의심 증상 및/또는 징후, 심장 기능장애를 시사하는 객관적인 증거가 필요하다.[21-23]

만성 심부전이 의심되는 환자의 평가를 위해서 아래 진단 검사가 권장된다.

(1) 심전도

심전도가 정상일 경우 심부전의 가능성은 낮다.[21] 심전도에서 심방세동, Q파, 좌심실비대, QRS분절 연장과 같은 이상소견이 관찰될 경우 심부전 진단의 가능성이 높다.

(2) 나트륨이뇨펩타이드

가능하다면 혈중 나트륨이뇨펩타이드 측정을 하여야 한다. 혈중 BNP <35, NT-proBNP <125 또는 MR-proANP <40 pg/mL일 경우 심부전이 아닐 가능성이 높다.[24-26] (자세한 내용은 진단을 위한 혈액검사 항목 참조)

(3) 기본 혈액검사

일반혈액검사(CBC, 전체혈구계산), 혈청 urea, 전해질, 신장기능(creatinine), 간기능검사를 포함하는 일반화학검사, 공복혈당, 당화혈색소, 지질검사, 혈청 철(TSAT, 페리틴), 갑상선 기능검사는 다른 원인질환과 감별을 위해서

필요하고 예후에 관한 정보를 제공하므로 필요하다.

(4) 심초음파검사

심초음파검사는 심부전 진단 시 심장기능을 평가하기 위해 반드시 시행하여야 한다. 만성 심부전 분류가 심초음파검사에서 측정된 좌심실 박출률에 따라 나누어지므로 좌심실 박출률 측정이 중요하며 심장의 크기, 심장비대의 종류와 정도, 국소벽운동장애 유무, 우심실 기능, 폐고혈압, 판막 기능, 이완기 기능 평가가 포함되어야 한다.[27,28]

(5) 흉부방사선촬영

호흡곤란의 다른 주요 원인(폐질환)을 감별하기 위해 필요하다. 또한 심부전을 의심하는

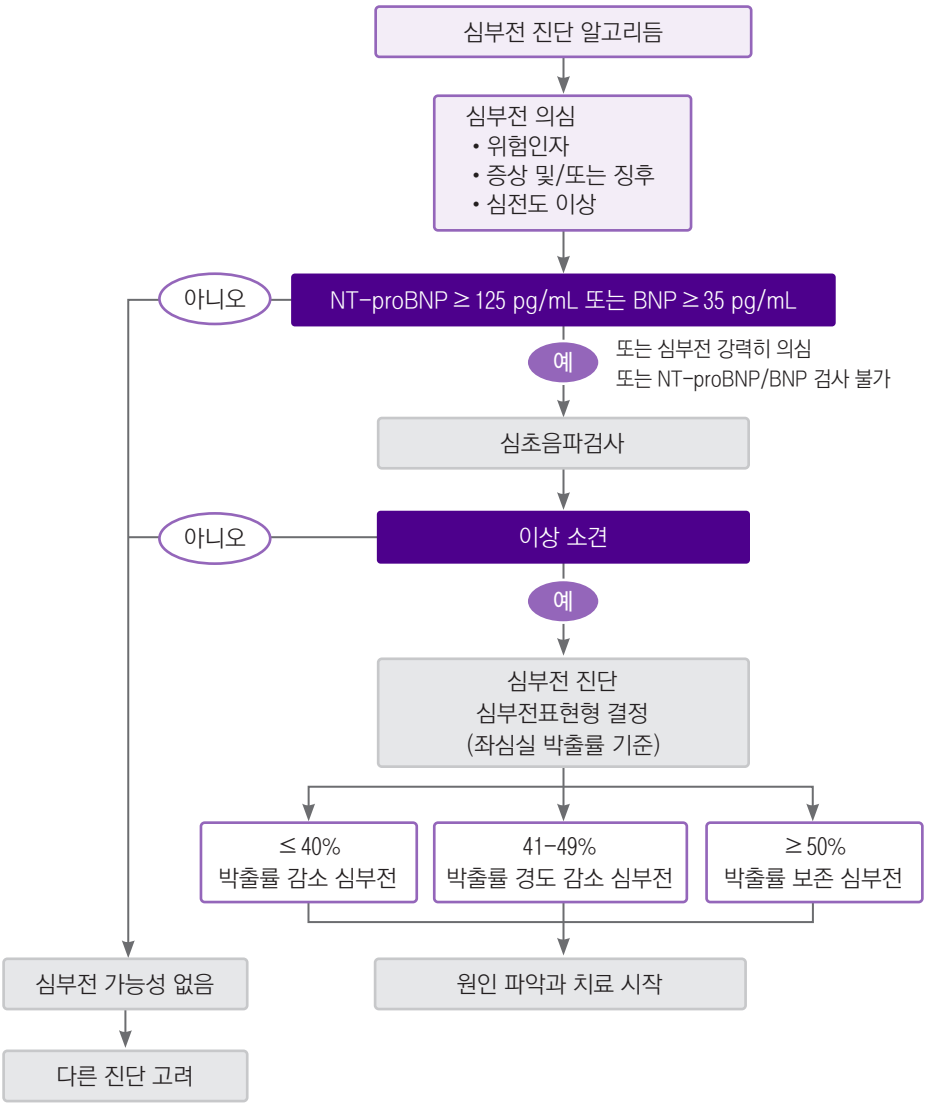

그림 1. 심부전 진단 알고리듬

징후인 폐부종과 심장비대를 확인할 수 있다.

만성 심부전 진단의 알고리듬은 그림 1과 같다.[29]

새로 발생한 급성 심부전 진단의 알고리듬은 그림 2와 같다.[29] 새로 발생한 급성 심부전 진단 시 혈중 BNP ＜100, NT-proBNP ＜300, MR-proANP ＜120 pg/mL일 경우 급성 심부전이 아닐 가능성이 높다.

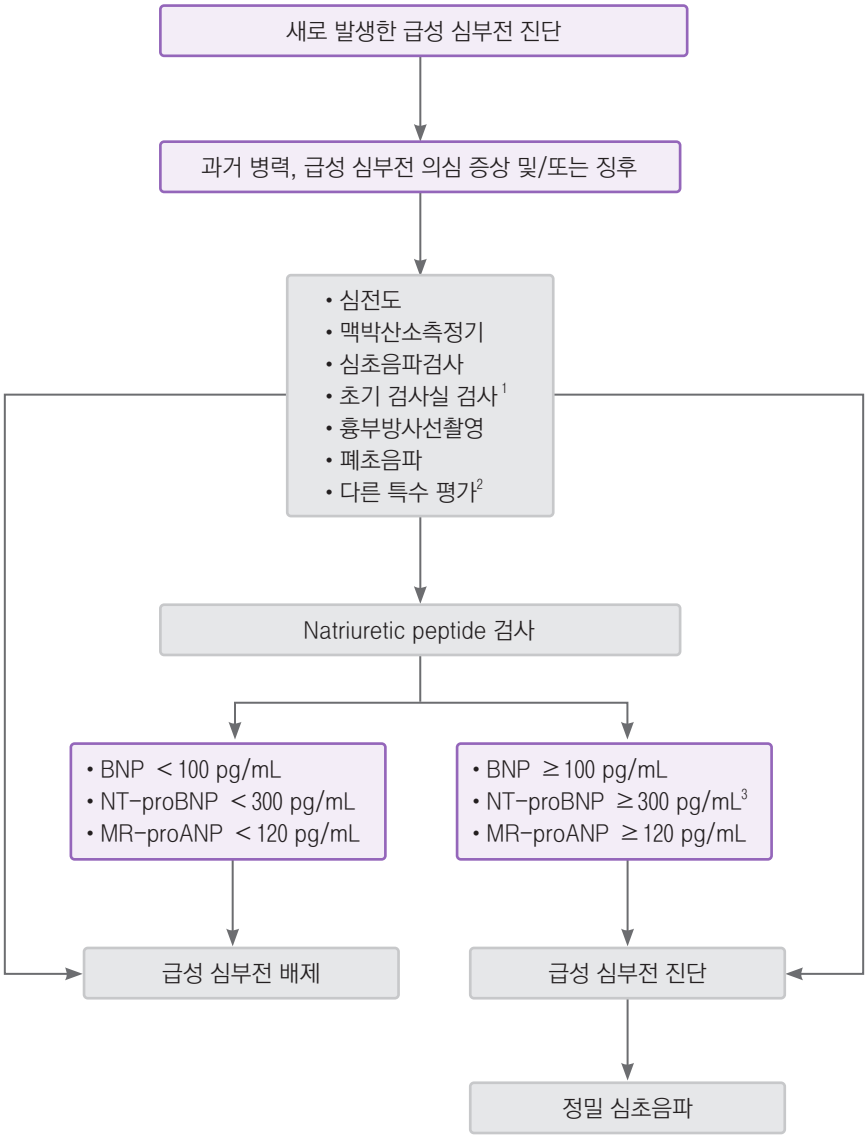

그림 2. 새로 발생한 급성 심부전 진단 알고리듬

1) 초기 검사실 검사: troponin, serum creatinine, electrolytes, BUN or urea, TSH, LFT, D-dimer, 폐색전증 의심 시, 감염 의심 시 procalcitonin, 호흡곤란 시 ABGA, 저관류 시 lactate.
2) 다른 특수 검사: 관상동맥증후군 의심 시 심장혈관조영술, 폐색전증 의심 시 CT.
3) 급성 심부전 진단을 위한 기준값: 55세 미만 >450 pg/mL, 55-75세 >900 pg/mL, 75세 이상> 1,800 pg/mL.

Chapter

4 심부전의 진단을 위한 검사

핵심 권고사항

1. BNP나 NT-proBNP의 측정은 좌심실 기능부전이 없는 심부전 위험 환자에서 심부전의 예방에 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)
2. 심부전이 의심되는 환자에서 심부전의 진단 및 배제를 위하여 BNP 또는 NT-proBNP의 측정을 첫 검사로 필수적으로 시행해야 한다. (Class I, Level of Evidence A)
3. 급성 또는 만성 심부전 환자에서 BNP 또는 NT-proBNP는 환자의 중등도를 평가하고 예후를 예측하는데 있어서 유용하다. (Class I, Level of Evidence A)
4. 급성 심부전 환자에서 퇴원 전 측정한 BNP 또는 NT-proBNP는 퇴원 후 예후를 예측하는데 있어서 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)
5. 심부전 환자에서 치료 약물 용량 변경을 위하여 BNP 또는 NT-proBNP를 측정하는 것은 도움이 되지 않는다. (Class III, Level of Evidence B)
6. 만성 심부전 환자에서 나트륨이뇨펩타이드 외에 심근손상, 전신 염증, 심근 섬유화를 반영하는 다양한 바이오마커들을 추가로 측정하는 전략은 환자의 위험도를 분류하기 위하여 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence B)

심부전을 진단하는 첫 번째 단계는 환자의 임상 증상을 청취하고 임상 징후를 진찰하는 것이다. 하지만 임상 증상과 징후는 심부전 진단을 위한 예민도와 특이도가 높지 않고 비특이적인 증상들로 인하여 정확한 진단이나 치료가 지연되고, 이러한 지연은 결국 좋지 않은 예후와 의료비용의 증가를 초래하기도 한다. 바이오마커는 적은 비용과 적은 위험성으로 빠르게 심부전을 진단하거나, 배제할 수 있도록 해주며, 진단 이후 예후 설정에 도움을 주고, 심부전의 복잡한 병태생리를 이해할 수 있도록 기본적이며, 실질적인 정보들을 제공해준다. 심부전에서 심근의 신장(stretch), 기질의 재형성(matrix remodeling), 심근의 손상, 신경호르몬

의 활성화 및 염증 등의 다양한 기전들이 복합적인 상호 작용을 통해서 심부전의 발생과 진행에 관여한다. 여러 바이오마커 중 나트륨이뇨펩타이드는 심부전 환자의 진단뿐만 아니라 중증도, 예후, 그리고 약물치료에 대한 반응 평가에 있어 유용하다. 또한 트로포닌, sST2, galectin-3, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), GDF-15과 같은 바이오마커도 나트륨이뇨펩타이드에 추가로 보조적으로 사용할 수 있는 바이오마커로 주목받고 있다.

1. 나트륨이뇨펩타이드

(1) 종류

좌심실 벽의 압력/용적 스트레스는 나트륨이뇨펩타이드(natriuretic peptide)를 분비하는 가장 강력한 역할을 하는데, 좌심실 벽의 스트레스로 인하여 발생하는 바이오마커는 생리적으로 활성화되어 있는 BNP (brain natriuretic peptide)와 생리적으로 불활성화되어 있는 NT-proBNP (N-terminal pro-BNP)로 구성된다.[30] 좌심실 벽의 스트레스로 인하여 생성이 증가된 proBNP가 분해되어 BNP와 NT-proBNP의 형태로 혈중에 존재하게 된다. 두 물질은 생물학적 특징 및 화학적 특징이 달라 각각의 장단점이 있어 검사 시행 시 이를 고려해야 하나 두 가지 모두 진단, 예후 인자로 유용하고 차이가 없어 어느 것 한 가지를 사용해도 된다. 하지만 상호 간의 기준값 혹은 범위가 달라 해석 시 교차 혹은 치환될 수 없으며 각기 기준을 확인해서 해석하는 것이 필요하다. NT-proBNP는 neprilysin에 의해 분해되지 않지만, BNP는 neprilysin에 의해서 분해된다.[31] 따라서 neprilysin을 억제하는 ARNI는 BNP의 혈중 농도를 증가시키며 NT-proBNP의 혈중 농도와는 관련이 없다. 따라서 ARNI를 사용하며 치료 반응을 평가하는 경우에는 ARNI 투약에 영향이 없는 NT-proBNP의 변화를 측정하는 것이 선호될 수 있다. 하지만 PARADIGM-HF 연구에서 ARNI를 투약하는 환자에서 8-10주 후 측정한 BNP와 NT-proBNP의 변화는 모두 예후와 관련을 보여 두 바이오마커는 모두 유용하다고 할 수 있다.[32]

(2) 심부전의 조기 스크리닝

STOP-HF (The St Vincent's Screening to Prevent Heart Failure)에 따르면 심부전의 위험(고혈압, 당뇨병, 혈관질환[Stage A 심부전])은 있으나 좌심실 기능부전이나 심부전의 증상은 없는 환자에서, BNP가 50 pg/mL 이상일 경우 심초음파검사와 순환기내과 전문의 진료를 받게 하였을 때 무증상의 좌심실 기능부전 발생률이 감소했다.[33] 또한 심혈관질환은 없으나 NT-proBNP가 상승한 당뇨병 환자에서 RAAS 차단제와 베타차단제를 증량할 경우 심혈관계 사건을 감소시켰다.[34] 즉 나트륨이뇨펩타이드를 이용한 스크리닝 검사와 이에 동반된 심부전 치료는 좌심실 기능부전이나 심부전의 예방에 유용하다.

(3) 심부전의 진단 및 감별 진단

심부전의 진단을 위하여 나트륨이뇨펩타이드의 측정을 첫 검사로 필수적으로 권고한

다. 일반적으로 심부전이 의심되는 비급성 환자에서 BNP < 35 pg/mL 또는 NT-proBNP가 < 125 pg/mL이라면 음성 예측력은 0.94에서 0.98으로 매우 높아 심부전을 배제할 수 있다.[35,36] 또한 호흡곤란으로 응급실에 내원한 급성 심부전 환자에서는 보다 높은 참고치를 적용하여 BNP < 100 pg/mL 또는 NT-proBNP가 < 300 pg/mL이라면 심부전을 배제할 수 있다.[37-39] 국내 환자를 대상으로 한 연구는 단일 기관에서 3,830명의 환자를 대상으로 BNP가 108 pg/mL 이상일 때 심부전에 대한 민감도는 92.5%, 특이도는 86.1%로 보고하였다.[40] 하지만 나트륨이뇨펩타이드 값은 환자의 연령, 비만, 동반 임상질환, 체액 과다 또는 결핍 상태에 따라 변한다. 심부전이 아니지만 높은 나트륨이뇨펩타이드 값을 보이는 경우와 심부전이지만 낮은 나트륨이뇨펩타이드 값을 보이는 경우를 숙지하는 것이 필요하다.[26] (표 1 참조) 나트륨이뇨펩타이드 수치 단독으로는 심부전을 배제하거나 진단해서는 안 되며 환자의 증상, 징후, 심초음파검사 소견을 종합하여 심부전을 진단하고 배제해야 한다.

(4) 심부전의 중증도 및 예후 평가

나트륨이뇨펩타이드는 반감기가 짧아 혈역학적 변화 또는 좌심실 충만압의 증가에 따라 변화하며 따라서 심부전 환자의 중등도를 반영한다. 심부전 환자의 뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 분류 정도가 심할수록, 폐울혈이 증가할수록 나트륨이뇨펩타이드의 농도가 증가한다.[41,42] Val-HeFT 연구의 바이오마커 하위연구에서 BNP값이 높은 그룹에서 심부전으로 인한 재입원과 사망률이 유의하게 증가하였다. BNP값이 10 pg/mL 상승할 때마다 사망률이 1.2% 상승하는 것으로 보고하였다.[43] 입원 초기 측정한 나트륨이뇨펩타이드 농도는 병원 내 사망, 30일 이내 사망률, 퇴원 후 사망률을 예측하는 결과를 보였다.[44-46] 그러므로 심부전 환자의 중증도 및 예후를 예측하기 위한 나트륨이뇨펩타이드 농도 측정은 임상적으로 유용하다.[47] 또한 급성 심부전으로 입원 시 연속적으로 BNP를 측정한 연구에서 입원 당시, 입원 1일, 입원 2일, 그리고 퇴원 전 측정한 BNP 중 퇴원 전 측정한 BNP가 재입원 또는 사망률을 예측하는 가장 강력한 인자였다.[48] 국내 급성 심부전 환자를 대상으로 한 KorHF 분석

표 1. 나트륨이뇨펩타이드가 심부전 진단 및 배제에 있어 부정확한 임상 상황

심부전이 아니지만 높은 나트륨이뇨펩타이드 값을 보이는 경우
고령, 빈혈, 뇌졸중, 신부전, 복수를 동반한 간경화, 급성관상동맥증후군, 만성폐쇄성폐질환, 중증 폐렴, 패혈증, 갑상선 중독증, 당뇨병케토산증
심부전이지만 낮은 나트륨이뇨펩타이드 값을 보이는 경우
비만(BMI > 30 kg/m^2), 급성 폐부종, 좌심실 충만압 증가 없이 좌심방 압력이 증가하는 경우(급성 승모판막 역류, 승모판막 협착증, 심방세동), 안정되고 증상이 없는 심부전

에서도 박출률 감소 및 보존 심부전 환자에서 NT-proBNP 값이 모든 원인에 의한 사망률을 예측하였다.[49] 따라서 급성 심부전 환자에서 퇴원 전 측정한 BNP 또는 NT-proBNP는 퇴원 후 예후를 예측하는데 있어서 도움이 될 수 있다.

(5) 치료 반응 평가

나트륨이뇨펩타이드는 좌심실 벽에 작용하는 혈역학적 자극을 반영하는 지표로서, 기전적으로 생화학적 Swan-Ganz catheter로 생각되며 이는 '당뇨병 환자에서 HbA1c' 혹은 '간세포암 환자에서 α-fetoprotein (AFP)'과 같은 역할을 할 것으로 기대된다. 또한 심부전의 질병경과 및 증상을 완화시키는 여러 약제의 개발이 이루어지면서 약물치료에 대한 반응을 모니터링하거나 약물의 적정 용량을 결정하는 것이 가능한지가 많이 논의되어 왔다. 나트륨이뇨펩타이드 값은 GDMT에 따라 감소하며 그 변화값은 심부전 환자의 예후와 관련이 있는 것으로 보고되었다.[43] ARNI와 안지오텐신전환효소억제제의 효과를 비교한 PARADIGM-HF 연구에서 치료군과 관계없이 나트륨이뇨펩타이드값의 감소는 심혈관계 사망 또는 심부전으로 인한 재입원 감소와 관련이 있었다.[50] 또한 약물치료 후 나트륨이뇨펩타이드 값의 감소는 심박출률 증가, 심실 용적 감소와 같은 심실재형성의 호전(reverse remodeling)과 관련이 있었다.[51] 심부전 환자에서 나트륨이뇨펩타이드 값은 심혈관계 사건의 발생과 밀접한 관련을 보여 독립적인 연구 결과로 활용하기도 한다.[49] 하지만 나트륨이뇨펩타이드값 변화에 따라 약물치료를 변경하는 전략이 효과적인지에 대해서는 연구결과가 일치하지 않고 논란이 있다.[52,53] 따라서 현재까지의 근거를 종합할 때 심부전 치료 약물의 용량을 조절하기 위하여 나트륨이뇨펩타이드를 추적관찰하는 것은 권고하지 않는다.

2. 그 외 다른 바이오마커

(1) 트로포닌

트로포닌은 심근허혈로 인한 심근괴사를 반영하는 바이오마커이나 명확한 심근허혈 없이도 혈역학적인 스트레스 상황에서 증가하는 것으로 알려져 있으며,[54] 이는 혈역학적 스트레스가 심근손상을 유발하고 심근 괴사가 진행 중인 것을 의미한다. 심부전으로 입원한 환자에서 입원시 트로포닌은 BNP과 더불어 입원 중 사망을 독립적으로 예측하였다.[55,56] 최근 들어서는 항암제로 인한 심독성을 조기에 발견하는데 있어서 나트륨이뇨펩타이드와 더불어 유용한 바이오마커로 제시되고 있다.[57]

(2) Soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2)

sST2는 인터루킨-1 수용체 패밀리군 단백질 중 하나이고, 심근과 혈관의 변형(strain)이 되는 상황에서 분비되는 것으로 알려져 있다. Soluble ST2 (sST2)는 IL-33과 혈중에서 결합하여 IL-33이 ST2 리간드에 붙는 것을 방해하여 심근의 세포사와 심실의 섬유화 및 재형성을 유도한다.[58] sST2의 농도는 나트륨이뇨펩타이드와는 다르게 비만, 나이, 심방세동 및 신장기

능에 따른 변화가 없는 것이 특징적이며, 급성 비대상성 심부전의 진단에는 유용하지 않지만, 나트륨이뇨펩타이드를 보정한 이후에도 심부전 환자의 1년 사망의 위험도를 잘 예측하며,[59] 만성 심부전 환자의 심부전 악화, 입원 및 사망을 나트륨이뇨펩타이드보다 더 잘 예측하는 결과를 보였다.[60,61]

(3) Galectin-3

Galectin-3는 대식세포의 렉틴(lectin) 생성물로서 조직 섬유화를 이끄는 역할을 하며 NT-proBNP와 galectin-3를 같이 측정하였을 때, 단독으로 측정하였을 때 보다 사망에 대하여 예측을 더 잘하였으며,[62] 메타분석에서도 galectin-3는 모든 원인에 의한 사망 및 심혈관 질환에 의한 사망의 위험성과 연관이 있었으며, 기존의 전통적인 위험요인들을 보정한 이후에 추가적인 예후 예측 능력을 보여주었다.[63]

(4) High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)

hs-CRP는 전신 염증을 반영하는 혈액표지자로 KorHF 등록 환자를 분석하였을 때 hs-CRP가 증가할 때 심부전 환자의 사망을 예측하는 결과를 보여주었으며 NT-proBNP와 hs-CRP가 함께 증가한 경우 보다 좋은 예측력을 보였다.[64] 또한 BNP, 트로포닌과 더불어 hs-CRP를 추가로 측정하였을 때 단일 바이오마커에 비하여 30일 사망률을 보다 정확하게 예측할 수 있는 결과를 보였다.[65]

(5) Growth-differentiation factor-15 (GDF-15)

GDF-15는 TGF-beta에 속하는 싸이토카인으로 심실 재형성 또는 심근 염증에 반응하여 증가하는 바이오마커이다. Val-HeFT 연구에서 BNP, hs-CRP, 트로포닌을 보정하고도 GDF-15은 사망률과 심부전으로 인한 재입원을 예측하였다.[66] PARADIGM-HF 연구에서도 GDF-15의 기저값과 치료 중 변화는 NT-proBNP 수치를 보정하고 난 뒤에서 사망률과 심부전으로 인한 입원을 예측하는 결과를 보여 나트륨이뇨펩타이드가 반영하지 못하는 잔여 위험인자를 예측하는 것으로 생각된다.[67] GDF-15이 다른 바이오마커와 비교하여 흥미로운 점은 가장 대표적인 바이오마커인 나트륨이뇨펩타이드를 보정한 뒤에도 심부전의 예후를 예측할 수 있다는 점이다.

Chapter

5 진단을 위한 영상검사

핵심 권고사항

1. 심부전의 진단 과정에서 심기능 평가를 위하여 경흉부 심초음파검사를 시행하도록 권고된다. (Class I, Level of Evidence C)
2. 경흉부 심초음파검사로 좋은 질의 영상을 얻기 어려운 경우, 심근의 구조 및 기능을 평가하기 위하여 심장 자기공명영상(cardiac magnetic resonance imaging, CMR)검사를 시행하도록 권고된다. (Class I, Level of Evidence C)
3. 심부전의 진단 과정에서 심부전의 원인 평가를 위하여 경흉부 심초음파검사를 시행하도록 권고된다. (Class I, Level of Evidence C)
4. 컴퓨터단층촬영 관상동맥조영술(CTCA)은 심부전의 원인 중 하나인 관상동맥질환 진단을 배제하기 위하여, 관상동맥질환을 동반할 확률이 낮거나 중간 정도(low to intermediate pre-test probability)인 환자 또는 비침습적 스트레스 검사 결과를 판정하기 어려운 환자에게 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)
5. 침습적 관상동맥조영술은 약물치료 후에도 협심증 증상이 있거나, 증상을 동반한 심실 부정맥 환자에게 시행하도록 권고된다. (Class I, Level of Evidence B)
6. 심부전의 원인 규명을 위한 심근 조직의 특성 분석을 위하여 심장 자기공명영상검사를 시행하도록 권고된다. (Class I, Level of Evidence C)
7. 허혈성 심근 손상과 비허혈성 심근 손상의 구별을 위하여 확장성 심근병증에서 지연조영증강 영상을 이용한 심장 자기공명영상검사가 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)

1. 심기능 평가

심기능 평가는 심부전 진단에 있어 매우 중요하다. 우선적으로 권고되는 검사는 경흉부 심초음파검사(transthoracic echocardiography, TTE)이며, 추가적으로 심장 자기공명영상검사를 시행하기도 한다.

(1) 심초음파검사

심부전을 분류하는 기준 중 중요한 것이 좌심실 박출률이며, 이는 심초음파검사로 측정하는 것을 기본으로 한다. 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(angiotensin receptor neprilysin inhibition, ARNI), 이바브라딘(ivabradine) 및 나트륨-포도당 공동수송체2 억제제(sodium glucose cotransporter 2 [SGLT2] inhibitor) 등의 약물치료 및 삽입형 심율동전환 제세동기(implantable cardioverter defibrillator, ICD), 심장재동기화 치료(cardiac resynchronization therapy, CRT) 등의 비약물적 치료의 적응증 판단을 위해서도 정확한 좌심실 박출률 평가는 중요하다. 좌심실 수축 기능을 평가하기 위하여 가장 널리 사용되는 지표인 박출률(ejection fraction, EF)은 이완기말과 수축기말의 좌심실 용적의 차이를 이완기말 용적으로 나눈 값으로 산출된다.

(end-diastolic volume - end-systolic volume) / end-diastolic volume = EF

정확한 값을 산출하기 위하여 이완기말과 수축기말 용적의 정확한 측정이 중요하며, 이완기말 용적은 승모판막 폐쇄 후 첫 번째 프레임에서 측정된 용적, 또는 좌심실 용적이 가장 크게 측정되는 지점에서의 용적을 이용하며, 수축기말 용적은 대동맥판막 폐쇄 직후의 프레임 또는 좌심실 용적이 가장 작게 측정되는 지점에서의 용적을 이용한다.[68] 현재 좌심실 박출률 평가를 위하여 가장 권장되는 방법은 Simpson 법이다.[68] 좋은 질의 영상을 얻을 수 있는 환자에서 3차원 심초음파검사를 통한 좌심실 용적 및 좌심실 박출률 측정이 정확하고 재현성이 높아, 가용한 환경에서는 시행하는 것이 좋다.[68-70] 좌심실 박출률 외에도 조직 도플러 영상(tissue Doppler imaging)을 이용한 심근 조직 또는 승모판막륜의 수축 속도(systolic velocity) 및 변형(strain)을 측정함으로서 수축 기능을 평가할 수 있다. Strain 측정 시 가장 일반적으로 이용되는 것이 global longitudinal strain (GLS)이며, 주로 speckle tracking 방법을 이용한다.[71] GLS는 심부전 환자에서 독립적으로 사망률을 예측하는 것으로 보고되어 있다.[72]

좌심실 수축 기능 외에도 심실 및 심방의 크기, 심실의 비후 여부 및 이완 기능을 평가할 수 있으며, 이는 박출률 보존 심부전의 진단에 중요하다. 이완 기능 평가는 박출률 보존성 심부전의 진단에 있어서 중요하며, 이에 대한 자세한 내용은 Part I. 7장에 기술되어 있다.

심부전 환자에서 좌심실뿐만 아니라 우심실 기능 부전이 종종 동반된다. 우심실 기능은 압력 또는 부피 부하에 의하여 영향을 받을 수 있다. 만성 우심부전의 가장 흔한 원인은 좌심실 기능 부전으로 인한 폐고혈압이지만, 심근경색, 부정맥 유발성 우심실 심근병증(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC), 또는 판막질환에 의한 경우도 있다. 심초음파검사를 통한 우심실 기능의 평가를 위하여 이용되는 지표로는 fractional area change (FAC), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), 그리고 Doppler tissue imaging-derived systolic S′ velocity of tricuspid annulus가 있다.[68] 우심부전 진단에 대해서는 Part II. 26장(우심부전의 진단과 치료)에 자세히 기술되어 있다.

(2) 심장 자기공명영상

심장 기능 평가를 위하여 심장 자기공명영상(cardiac magnetic resonance imaging, CMR) 검사를 시행하기도 한다. 경흉부 심초음파검사로 좋은 질의 영상을 얻기 어려운 경우, 심근의 구조 및 기능을 평가하기 위하여 심장 자기공명영상검사를 시행하도록 권고된다. 심장 자기공명영상검사는 높은 정확도와 재현율을 보이며, 따라서 심실의 용적, 박출률 및 질량 측정의 표준 측정법으로 받아들여지고 있다.[73-75] 특히 우심실 용적 및 박출률 측정에 있어서는 심장 자기공명영상이 가장 정확한 방법으로 알려져 있다.[76] 최근에는 Feature tracking 분석을 통하여 chamber별 strain 값과 용적을 측정하는 방법도 사용되고 있다.

2. 심부전 원인 규명

심부전을 진단하는 과정에서 심부전을 유발하는 원인을 규명하는 것은 치료 및 예후 판정을 위하여 매우 중요하다. 심부전을 유발하는 원인은 매우 다양하며, 다양한 영상검사 및 혈액검사, 그리고 유전 검사를 통하여 평가할 수 있다. 심부전의 다양한 원인 및 이를 규명하기 위하여 필요한 검사는 표 1에 정리되어 있다.

(1) 심초음파검사

심부전의 원인 규명을 위하여 권고되는 가장 기본적인 영상검사는 심초음파검사이다. 심초음파검사를 통하여 국소벽운동장애(regional wall motion abnormality, RWMA)의 유무, 판막의 구조 및 기능의 이상 여부, 그리고 심근의 두께를 평가할 수 있다. 국소벽운동장애가 관찰되고, 관상동맥의 관류 영역에 부합된다면 허혈성 심장병에 의한 심부전을 의심할 수 있다. 국소벽운동장애가 관상동맥의 관류 영역에 부합되지 않는다면 허혈성 심장병 이외의 다양한 심근병증(예: 스트레스 심근병증, 사르코이드증, 심근염 등)을 의심할 수 있다(Part II. 27~33장 참고). 판막의 구조적 이상 및 기능 이상이 있는 경우, 판막질환에 의한 심부전을 의심할 수 있으며, 이 경우 판막질환에 대한 적절한 약물치료 및 적응증에 해당하는 경우 시술 또는 수술을 고려하여야 한다. 승모판막 및 삼첨판막 역류가 있으나 판막 자체에는 큰 이상 소견이 관찰되지 않는 경우, 다른 원인으로 인한 심실 기능 저하 및 심실, 심방 크기 증가로 인한 이차성 역류일 수 있으며 이 경우 우선적으로 심부전에 대한 적절한 약물치료가 시행되어야 하며, 적응증이 되는 경우 시술 또는 수술을 고려할 수 있다(Part II. 23장 판막질환의 치료 참고). 심방의 크기가 증가되어 있고 이완 기능이 저하되고, 심근의 두께가 증가되어 있는 경우 이차성 침윤성 심근병증의 가장 흔한 원인인 심장 아밀로이드증을 의심할 수 있고, 판막에도 침윤하여 판막의 두께가 증가되어 있는 경우도 있다. 이 외에도 심초음파검사를 통하여 다양한 심근병증, 선천성 심장병 및 심낭 질환 등을 감별할 수 있다.

관상동맥재개통술을 고려하는 환자에서 심근 허혈이 유발되는가를 평가하기 위해 운동부하 심초음파 및 도부타민 등의 약물을 이용한 약물 부하 심초음파를 시행할 수 있다.[77] 또한 박출률 보존 심부전 및 판막질환의 평가를 위하여 부하 심초음파검사를 시행할 수 있다.[78,79]

(2) 심장 CT 관상동맥조영술

컴퓨터단층촬영 관상동맥조영술(computed tomography coronary angiography, CTCA)은 심부전의 원인 중 하나인 관상동맥질환 진단을 배제하기 위하여, 관상동맥질환을 동반할 확률이 낮거나 중간 정도(low to intermediate pre-test probability)인 환자 또는 비침습적 스트레스 검사 결과를 판정하기 어려운 환자에서 도움이 될 수 있다.[80] 침습적 관상동맥조영술은 약물치료 후에도 협심증 증상이 있거나, 증상을 동반한 심실 부정맥 환자에게 시행하도록 권고된다.[80]

(3) 심장 자기공명영상

심장 자기공명영상을 통한 심근 관류(myocardial perfusion), 생존력(viability) 및 지연조연증강영상(late gadolinium enhancement, LGE)은 심부전의 원인을 감별하고 예후를 예측하는 데 도움이 된다.[81,82] 심장 자기공명영상은 심초음파검사에 비하여 심근 조직의 특성 분석에 있어 보다 많은 정보를 제공함으로서 심부전의 원인 규명에 도움을 줄 수 있다. 따라서 심부전의 원인 규명을 위하여 심장 자기공명영상검사를 시행하도록 권고된다. 심장 자기공명영상을 통한 심부전의 원인 감별에서 가장 많이 이용하는 것이 LGE로, LGE의 양상은 허혈성 심근병증과 비허혈성 심근병증을 감별하는 데 도움을 준다(그림 1). 허혈성 심근병증의 LGE 양상은 100% 심내막하의 침범, 즉 심내막하(subendocardial) 또는 전층(transmural) 침범을 특징으로 하며 관상동맥의 관류 영역과 일치하는 영역에서 관찰할 수 있다.[82,83] 비허혈성 심근병증의 LGE 양상은 주로 심내막하를 보존하고 중벽(mid-wall) 또는 심외막(epicardial)을 침범하며/하거나, 특정 관상동맥의 관류 영역과 일치하지 않는 곳에서 관찰할 수 있다.[83] 비허혈성 심근병증을 감별하는데 있어서도 LGE의 양상을 파악하는 것은 도움이 된다. 비후성 심근병증은 주로 심실중벽에서 우심실과 심실중격의 양쪽 접합부에서 LGE를 관찰할 수 있고,[84] 심장 사르코이드증(cardiac sarcoidosis)의 경우 특히 심실의 기저 중격(basal septum) 심외막하(subepicardial) 또는 중벽을 침범하는 것이 특징적인 소견이다.[85] 심장 아밀로이드증은 심내막하에 미만성 고리 조영 증강(diffuse ring enhancement)의 특징적인 LGE 양상을 보인다.[86] 질환이 많이 진행된 경우 여러 심근병증에서 모두 섬유화가 증가되어 LGE 양상으로 감별진단하기 어려운 경우가 있으며, T1 mapping 기법을 통한 native T1 및 extracellular space의 분획(extracellular volume fraction, ECV, %)을 측정하는 것이 도움이 된다. 또한 이러한 native T1과 ECV 값이 심부전의 예후 인자로서 부가적인 정보를 제공하기도 한다.[87,88] 심근염에서는 염증이 침범한 심근에서 다양한 형태로 LGE를 관찰할 수 있으며, T2 영상에서 T2 값의 증가를 통해 심근의 염증 소견을 확인할 수 있다.[89,90] 또한 심근의 섬유화는 심부전에 있어서 심실 빈맥의 기질을 제공하며, LGE의 유무 및 정량화한 값은 심근 빈맥의 발생 증가의 예측 인자로 알려져 있고,[91,92] LGE의 범위가 넓을수록, 즉 심근 섬유화의 양이 많을수록 예후가 좋지 않다고 보고되어 있다.[93,94]

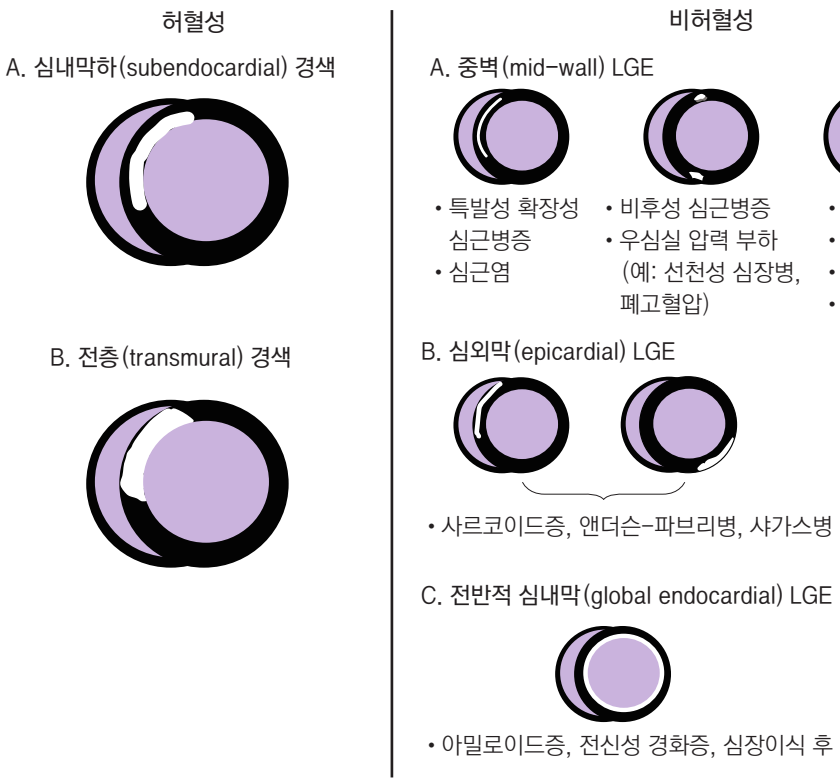

그림 1. 허혈성 및 비허혈성 원인에 의한 다양한 LGE의 양상[95]

LGE, late gadolinium enhancement.

표 1. 심부전의 다양한 원인감별을 위한 진단검사

원인	임상 양상	진단을 위한 검사
관상동맥질환	심근경색 협심증 부정맥	침습적 관상동맥조영술 심장 컴퓨터단층촬영 부하 영상검사(심초음파검사, 핵의학 검사, 심장 자기공명영상)
고혈압	박출률 보존 심부전 악성 고혈압/급성 폐부종	24시간 혈압검사 혈중 metanephrines, 신장동맥영상검사 혈중 renin, aldosterone
판막질환	일차성 판막질환(예: 대동맥판막 협착증) 이차성 판막질환(예: 기능적 승모판막/삼첨판막 역류) 선천성 판막질환	경흉부 심초음파검사 경식도 심초음파검사 부하 심초음파검사
부정맥	심방 빈맥 심실 빈맥	보행 심전도 검사(예: 24시간 홀터 검사) 적응증에 해당되면 전기생리학적 검사

표 1. (계속)

원인	임상 양상	진단을 위한 검사
심근병증	모든 종류의 심근병증 확장성 심근병증 비후성 심근병증 제한성 심근병증 부정맥 유발성 우심실 심근병증 주산기 심근병증 스트레스 심근병증 독소: 알코올, 코카인, 철, 구리, 코발트 등	심장 자기공명영상, 유전자 검사 우/좌심장 도자술 심장 자기공명영상, 혈관조영술 미량 원소(trace elements), 독성(toxicology), 간기능검사, GGT
선천성 심장병	선천적으로 교정된/교정 수술 후 대혈관 전위(TGA) 단락(shunt) 병변 교정 수술 후 Fallot 4징 앱스타인 기형(Ebstein's anomaly)	심장 자기공명영상
감염성	바이러스성 심근염 샤가스병 인체면역결핍바이러스 라임병	심장 자기공명영상, 심내막 심근생검 혈청검사
약물 유발성	Antracyclines Trastuzumab VEGF 억제제 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor) Proteasome 억제제 RAF+MEK 억제제	
침윤성(infiltrative)	아밀로이드증 사르코이드증 종양성	혈청 전기영동 및 혈청 유리경쇄(free light chain), Bence-Jones 단백질, 뼈 신티그램, 심장 자기공명영상, 컴퓨터단층촬영-PET, 심내막 심근생검 혈청 ACE, 심장 자기공명영상, FDG-PET, 흉부 컴퓨터단층촬영, 심내막 심근생검 심장 자기공명영상, 심내막 심근생검
축적질환(storage disease)	혈색소침착증 파브리병 당원 축적병	철분 검사, 유전자 검사, 심장 자기공명영상 (T2* 영상), 심내막 심근생검 α-galactosidase A, 유전자 검사, 심장 자기공명영상(T1 mapping)
심내막심근질환 (endomyocardial disease)	방사선치료 심내막내심근섬유증(endomyocardial fibrosis)/호산구증가증(eosinophilia) 유암(carcinoid)	심장 자기공명영상 심내막 심근생검 24시간 소변 5-HIAA 검사

표 1. (계속)

원인	임상 양상	진단을 위한 검사
심낭질환	석회화 침윤성	흉부 컴퓨터단층촬영, 심장 자기공명영상, 우/좌심도자술
대사성	내분비 질환 영양 질환(티아민, 비타민 B1, 셀레늄 결핍) 자가면역질환	갑상선 기능검사, 혈중 metanephrines, renin, aldosterone, cortisol 특수 혈중 영양소 검사 ANA, ANCA, 류마티스적 진단
신경근육질환 (neuromuscular disease)	프리드라이히 운동실조 근이영양증	신경전도계 검사, 근전도, 유전자 검사 CK, 근전도, 유전자검사

5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid; ACE, angiotensin-converting enzyme; ANA, anti-nuclear antibody; ANCA, anti-nuclear cytoplasmic antibody; CK, creatine kinase; FDG, fluorodeoxyglucose; GGT, gamma-glutamyl transferase; MEK, mitogen-activated protein kinase; PET, positron emission tomography; TGA, transposition of great arteris; TOF, tetralogy of Fallot; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Chapter

6 심부전(심근병증) 진단에 있어 유전 검사의 역할

핵심 권고사항

1. 유전성 심근병증이 의심되는 환자는 3대 이상의 가족력을 조사해야 한다. (Class I, Level of Evidence B)
2. 유전성 또는 가족성 심근병증이 의심되는 환자는 발병 원인을 찾기 위한 목적으로 유전 검사를 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)
3. 명확한 유전 변이를 발견한 심근병증 환자의 모든 직계가족 구성원(부모, 형제자매, 자식)은 유전 검사를 받아야 한다. (Class I, Level of Evidence B)

심근병증은 유전적 변이유무에 따라 선천성(유전성/가족성)과 후천성으로 나눌 수 있고, 형태학적 특정에 따라 확장성 심근병증(dilated cardiomyopathy, DCM), 비후성 심근병증(hypertrophic cardiomyopathy, HCM), 부정맥성 심근병증(arrhythmogenic cardiomyopathy, AC)으로 나눌 수 있다. 확장성 심근병증은 1:250~1:500, 비후성 심근병증은 1:500~1:5,000, 부정맥성 심근병증은 1:1,000 ~1:5,000 정도의 발병 빈도를 갖고 있다. 심근병증은 심부전의 주요 발생 원인 중 하나이고, 국내 심장이식 원인 질환 중 가장 많은 비율을 차지하고 있는 질환이다.[96] 심근병증의 직접적인 원인으로는 유전자 변이, 독성물질, 자가면역, 축적 질환(storage disease), 감염, 빈맥 등이 있고, 질병의 경과를 악화시킬 수 있는 악화 인자(disease modifier)로는 임신, 여러 심혈관계 동반 질환(고혈압, 당뇨병, 갑상선 저하증/항진증 등)이 있다. 이들은 단독 또는 서로 상보적으로 작용하여 증상을 발현시킬 수 있으므로, 유전적 원인, 후천적 원인, 악화 인자 사이의 관계를 이해하는 것이 심근병증의 정확한 진단과 치료에 중요하다.[29]

유전 검사를 시행하였을 때, 유전자 변이를 찾을 수 있는 빈도는 심근병증의 형태적 특징과 악화 원인에 따라 다양하다. 확장성 심근병증의

경우 최대 40%, 비후성 심근병증의 경우 60%, 항암치료, 음주, 출산과 관련된 심근병증의 경우 15% 정도에서 유전자 변이를 발견할 수 있다.[29,97] 하지만 가족력이 명확하지 않은 확장성 심근병증 환자의 10% 이상에서 유전자 변이를 발견할 수 있어, 심근병증 원인을 찾기 위해 유전 검사를 시행하는 것은 질환의 임상적인 예후와 악화 여부를 예측하는데 도움을 줄 수 있으며, 이는 제세동기 삽입 여부 결정에 도움을 줄 수 있으며, 심근병증 환자 가족을 위한 유전 상담에 도움을 주어 조기 진단과 조기 치료에 도움을 줄 수 있다.[29,98-101]

모든 확장성/비후성/부정맥성 심근병증 환자는 유전적 원인이 있는지 확인하기 위해, 유

표 1. 심근병증 원인, 악화 인자, 그에 따른 표현형

	원인	악화 인자	표현형
유전 변이			
LMNA	×	×	DCM
TTN	×		DCM, (HCM)
RBM20	×		DCM
MYH7	×		DCM, HCM
MYPC	×		DCM, HCM
TNNT	×		DCM, HCM
PLN	×		DCM, HCM, AC
DSP	×	×	AC, DCM, myocarditis
SCN5a	×	×	AC, (DCM)
Tropomyosin-1	×		DCM
HFE, C282Y (Hemochromatosis)	×		HCM, DCM
Galactosidase-A (Fabry)	×		HCM
신경근육병			
Duchenne/Becker muscular dystrophy, myotonic dystrophy 증후군	×		DCM
미토콘드리아 X-linked 변이	×		DCM

AC, arrhythmogenic cardiomyopathy; DCM, dilated cardiomyopathy; DSP, desmoplakin; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; LMNA, lamin A/C; MYH7 (gene), myosin heavy chain 7; MYPC, myosin-binding protein C; PLN, phospholamban; RBM20, ribonucleic acid binding motif 20; SCN5a, sodium channel alpha unit 5; TTN, titin; TNNT, troponin-T.

전 검사를 받아야 한다. 그리고 검사상 명확한 유전 변이를 발견한 심근병증 환자의 모든 직계 가족 구성원(부모, 형제자매, 자식)도 유전 검사를 받아야 한다.[29,97,102,103] 확장성 심근병증 환자 직계가족은 5년마다 심초음파검사를 포함한 검사를 받아야 하고, 50세 이하이거나, 미세한 이상이 발견되었다면 5년보다 더 자주 검사를 받아야 한다. 비후성 심근병증 환자나 부정맥성 심근병증 환자의 직계가족은 2–5년마다 심초음파검사를 포함한 검사를 받아야 하고, 미세한 이상이 발견되었다면 2년보다 더 자주 검사를 받아야 한다.[29,97,103]

Chapter

7 박출률 보존 심부전의 진단

박출률 보존 심부전의 진단은 쉽지 않다. 박출률 보존 심부전의 진단에 대한 여러 가지 기준이 제시되어 왔지만, 진단의 예민도와 특이도가 만족스럽지 못하며, 적용하는 집단의 특성에 따라서 그 수치에 변동이 많다.[104,105] 현재까지 제시된 여러 방법들로는 임상적 특성을 바탕으로 한 점수 기반 알고리듬, 심초음파검사, 이완기 부하 심초음파검사나 침습적 운동부하 심도자 기법까지 여러 가지 방법이 박출률 보존 심부전의 진단과 다른 원인에 의한 호흡곤란을 감별하기 위해 활용되고 있다.[106-109] 실제 임상에서는 환자의 상태, 검사의 용이성, 검사결과의 모호성, 임상적 중요성에 따라 검사 범주를 결정하게 된다.

박출률 보존 심부전의 진단기준은 다음과 같으며, 이 세 가지를 만족해야 한다.

(1) 심부전의 증상과 징후

(2) 좌심실 박출률 ≥ 50%

(3) 좌심실 이완기능 이상/좌심실 충만압의 증가(NP의 증가 포함 or NT-proBNP 또는 BNP)에 부합하는 심장 구조 또는 기능 이상의 객관적인 증거

1. 점수 기반 알고리듬

H2FPEF와 HFA-PEFF 점수가 점수 기반 알고리듬으로서 박출률 보존 심부전에 도움이 되는 것으로 알려져 있다.[110,111] 이 두 점수 모두 상당수의 의심 환자들을 중간단계로 분류하기 때문에 박출률 보존 심부전을 진단하기 위해서는 추가적인 검사가 필요하다. 따라서 이 두 점수 기반 알고리듬은 임상적으로 널리 사용할 수 있는 장점이 있는 반면, 박출률 보존 심부전의 진단적 모호성은 여전히 존재한다는 단점이 있다. 호흡곤란을 호소하는 환자에서 박출률 보존 심부전을 감별하여야 하는 경우 임상 평가를 통하여 다른 확실한 호흡곤란의 원인이 있다면 배제하고, 박출률 보존 심부전의 위험도가 높은 몇 가지 임상적 요소와 표준검사 소견을 바탕으로 하여 점수 기반 알고리듬을 통하여 박출률 보존 심부전의 가능성을 예측한다. 표 1은 박출률 보존 심부전의 진단에 도움이 되는 두 가지 점수 기반 알고리듬이다. H2FPEF 점수는 임상 위험요소와 심초음파검사 소견을 복합한 점수 알고리듬이며, HFA-PEFF 점수는 심초음파검사 소견과 생화학적 지표 등 객관적인 결과를 기반한 점수 알고리듬이다.

표 1. 박출률 보존 심부전의 점수 기반 진단 알고리듬

가. H2FPEF

	임상 변수	수치	점수
H_2	Heavy	체질량지수 ＞30 kg/m^2	2
	Hypertensive	두 개 또는 이상의 고혈압 약제	1
F	Atrial Fibrillation	발작성 또는 지속성	3
P	Pulmonary Hypertension	도플러 심초음파검사 측정 폐동맥수축기압력 ＞35 mmHg	1
E	Elder	나이 ＞60세	1
F	Filling Pressure	도플러 심초음파검사 E/e′ ＞9	1
		H2FPEF 점수	합계(0–9)

총 점수	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
HFpEF 가능성	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	0.95	

나. HFA-PEFF 점수

	기능적	구조적	생화학지표(동율동)	생화학지표(심방세동)
Major	Septal e′ ＜7 cm/s or lateral e′ ＜10 cm/s or average E/e′ ≥15 or TR velocity ≥2.8 m/s (PASP ＞35 mmHg)	LAVI ＞34 mL/m^2 or LVMI ＞149/122 g/m^2 (m/w) and RWT ＞0.42	NT-proBNP ＞220 pg/mL or BNP ＞80 pg/mL	NT-pro BNP ＞660 pg/mL or BNP ＞240 pg/mL
Minor	Average E/e′ 9–14 or GLS ＜16%	LAVI 29–34 mL/m^2 or LVMI ＞115/95 g/m^2 (m/w) or RWT ＞0.42 or LV wall thickness ≥12 mm	NT-proBNP 125–220 pg/mL or BNP 35–80 pg/mL	NT-proBNP 365–660 pg/mL or BNP 105–240 pg/mL
Major Criteria: 2점		＞5점: HFPEF		
Minor Criteria: 1점		2–4점: 이완기 부하 검사 또는 침습적 혈역학 측정		

2. 표준 검사

박출률 보존 심부전 환자의 진단에 이용하는 표준 검사는 생화학적 지표로서 NT-proBNP 또는 BNP와, 흉부 X선 검사, 심전도, 심초음파검사이다. 특히 심초음파검사에 만성적인 좌심실 이완기능장애의 지표인 좌심방의 크기 증가[좌심방용적지수 ＞34 mL/m^2(동율동),

>40 mL/m^2(심방세동)], 좌심실 충만압 상승을 시사하는 소견으로 E/e′ >9, 좌심실비대의 증거[좌심실질량지수 ≥115 g/m^2 (남성), ≥95 g/m^2(여성), 상대 벽 두께 >0.42]를 주요 소견으로 확인하여야 한다. 안정시 삼첨판막 역류속도 >2.8 m/s(폐동맥수축기압력 >35 mmHg)의 경우 주요 기능적 소견으로 간주된다.

3. 이완기 기능 부하 검사

표준검사를 통하여 박출률 보존 심부전의 진단이 확정적이지 못한 경우 추가로 운동부하 심폐기능검사, 운동부하 심초음파검사 또는 침습적인 혈역학적 검사를 통한 추가적인 진단이 권고된다. 그림 1은 박출률 보존 심부전이 의심되는 호흡곤란 환자에서 권고되는 진단 흐름이다.

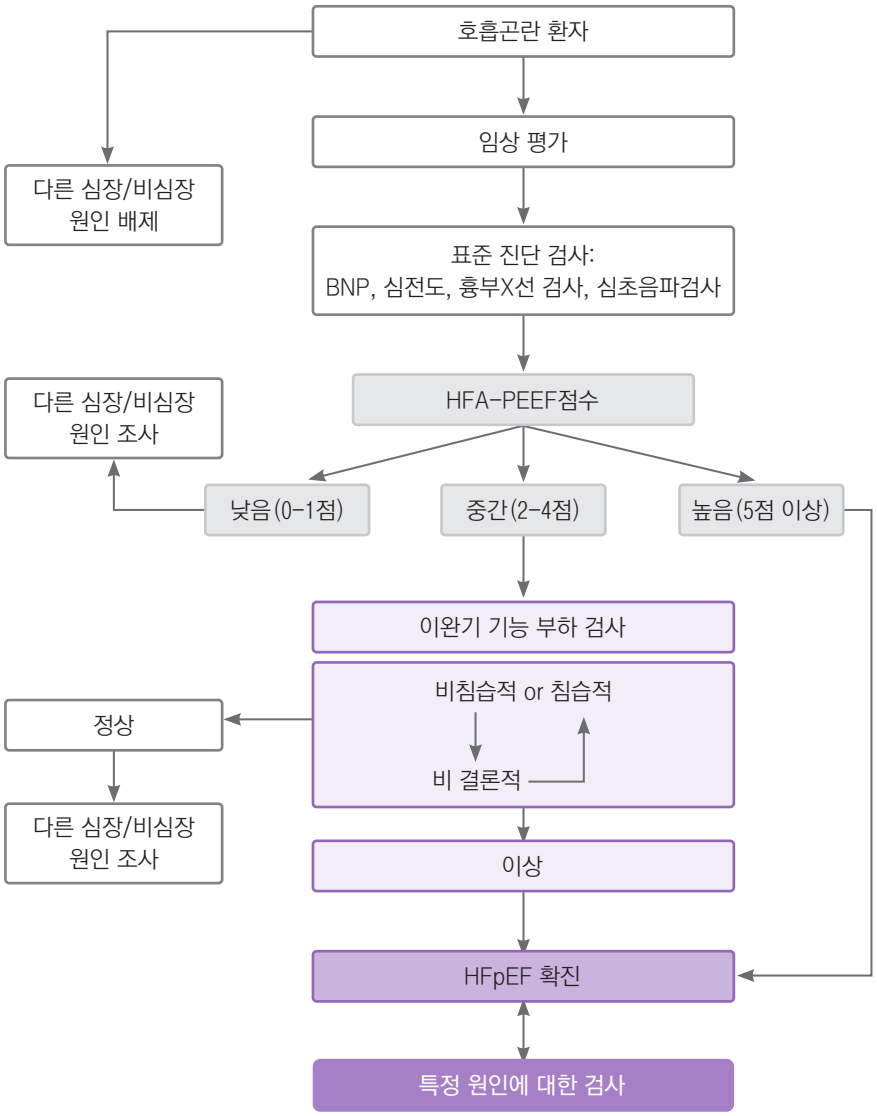

그림 1. 박출률 보존 심부전의 진단 흐름

안정상태에서 시행한 심초음파검사와 혈액검사를 통한 HFA-PEFF 점수가 2-4점으로 중간단계인 경우 이완기 기능 부하 검사가 권고되고 비침습적인 이완기 부하 심초음파검사가 우선적으로 권고된다. 그러나 이 또한 확정적인 결론에 도달하지 못한다면, 최종적으로는 침습적으로 운동혈역학 검사를 시행하여 평가하는 것이 권고된다. 이완기 부하 심초음파검사에서 운동시 E/e′ ≥ 15, 삼첨판막 역류속도 > 3.4 m/s 경우, 침습적 운동혈역학 측정에서 폐 모세혈관 쐐기압이 안정시 15 mmHg 이상이거나 운동시에 24 mmHg 이상으로 증가하거나 좌심실 이완기말 압력이 안정시 16 mmHg 이상인 경우 박출률 보존 심부전으로 진단할 수 있다. 하지만, 이와 같은 침습적인 운동 부하 혈역학 검사가 시행되기 어려운 기관이 많고, 침습적 검사로서의 위험도가 있어 임상적으로 활용은 여전히 제한적이다.

참고문헌

1. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail. 2018;20:1230-9.
2. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2016;37:455-62.
3. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, et al. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2018;20:1139-45.
4. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. Eur Heart J. 2018;39:26-35.
5. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381:1609-20.
6. Cho JH, Choe WS, Cho HJ, et al. Comparison of Characteristics and 3-Year Outcomes in Patients With Acute Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. Circ J. 2019;83:347-56.
7. Gwag HB, Lee GY, Choi JO, et al. Fate of Acute Heart Failure Patients With Mid-Range Ejection Fraction. Circ J. 2018;82:2071-8.
8. Joo SJ, Kim SY, Choi JH, et al. Effect of beta-blocker therapy in patients with or without left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021;7:475-82.
9. Song PS, Kim M, Seong SW, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction and the effect of β-blockers after acute myocardial infarction. Heart Vessels. 2021;36:1848-55.
10. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. Lancet. 2019;393:61-73.
11. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, et al. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Card Fail Rev. 2019;5:140-6.
12. WRITING GROUP MEMBERS, Lloyd-Jones D, Adams RJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2010;121:e46-215.
13. Krumholz HM, Chen YT, Wang Y, et al. Predictors of readmission among elderly survivors of admission with heart failure. Am Heart J. 2000;139:72-7.
14. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014;129:e28-292.
15. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail. 2013;6:606-19.
16. Hu SS, Kong LZ, Gao RL, et al. Outline of the report on cardiovascular disease in China, 2010. Biomed Environ Sci. 2012;25:251-6.
17. Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, et al. Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. Circ J. 2008;72:489-91.
18. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. Circulation. 2002;106:3068-72.
19. Han SW, Ryu KH, Chae SC, et al. Multicenter Analysis of Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Patients with Congestive Heart Failure in Korea. Korean Circ J. 2005;35:357-61.
20. Choi DJ, Han S, Jeon ES, et al. Characteristics, outcomes and predictors of long-term mortality for

patients hospitalized for acute heart failure: a report from the korean heart failure registry. Korean Circ J. 2011;41:363-71.
21. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Health Technol Assess. 2009;13:1-207, iii.
22. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. Eur J Heart Fail. 2011;13:518-27.
23. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Circulation. 2011;124:2865-73.
24. Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure. Eur J Heart Fail. 2019;21:1219-27.
25. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. Am J Cardiol. 2008;101:25-8.
26. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. Eur J Heart Fail. 2008;10:824-39.
27. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:1301-10.
28. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:961-8.
29. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42:3599-726.
30. Schellenberger U, O'Rear J, Guzzetta A, et al. The precursor to B-type natriuretic peptide is an O-linked glycoprotein. Arch Biochem Biophys. 2006;451:160-6.
31. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. 2012;9:e131-9.
32. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. J Am Coll Cardiol. 2019;73:1264-72.
33. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. JAMA. 2013;310:66-74.
34. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1365-72.
35. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. J Card Fail. 2011;17:729-34.
36. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. Eur J Heart Fail. 2005;7:537-41.
37. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1191-200.
38. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2062-76.
39. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2006;47:345-53.
40. Yoo BS, Kim WJ, Jung HS, et al. The Clinical Experiences of B-type Natriuretic Peptide Blood Concentrations for Diagnosis in Congestive Heart Failure : The Single Hospital Experience Based on the Large

Clinical Database. Korean Circ J. 2004;34:684-92.
41. Taub PR, Daniels LB, Maisel AS. Usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting hemodynamic and clinical decompensation. Heart Fail Clin. 2009;5:169-75.
42. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, et al. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1667-71.
43. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Circulation. 2003;107:1278-83.
44. Lee DS, Stitt A, Austin PC, et al. Prediction of heart failure mortality in emergent care: a cohort study. Ann Intern Med. 2012;156:767-75, W-261, W-262.
45. Maisel A, Hollander JE, Guss D, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1328-33.
46. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. Circulation. 2004;110:2168-74.
47. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. J Am Coll Cardiol. 2008;52:266-72.
48. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004;43:635-41.
49. Kang SH, Park JJ, Choi DJ, et al. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. Heart. 2015;101:1881-8.
50. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2425-36.
51. Weiner RB, Baggish AL, Chen-Tournoux A, et al. Improvement in structural and functional echocardiographic parameters during chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: mechanistic insights from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) study. Eur J Heart Fail. 2013;15:342-51.
52. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318:713-20.
53. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca H-P, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. Eur Heart J. 2014;35:1559-67.
54. Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. Curr Opin Crit Care. 2009;15:392-7.
55. Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. Am J Cardiol. 2008;101:231-7.
56. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. N Engl J Med. 2008;358:2117-26.
57. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2020;22:350-61.
58. Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS, et al. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. Clin Chem. 2012;58:1673-81.
59. Manzano-Fernández S, Mueller T, Pascual-Figal D, et al. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol. 2011;107:259-67.
60. Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. JACC Heart Fail. 2017;5:280-6.
61. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, et al. Head-

to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. JACC Heart Fail. 2014;2:65-72.
62. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1217-24.
63. Imran TF, Shin HJ, Mathenge N, et al. Meta-Analysis of the Usefulness of Plasma Galectin-3 to Predict the Risk of Mortality in Patients With Heart Failure and in the General Population. Am J Cardiol. 2017;119:57-64.
64. Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, et al. Prognostic value of C-reactive protein as an inflammatory and N-terminal probrain natriuretic peptide as a neurohumoral marker in acute heart failure (from the Korean Heart Failure registry). Am J Cardiol. 2014;113:511-7.
65. Zairis MN, Tsiaousis GZ, Georgilas AT, et al. Multimarker strategy for the prediction of 31 days cardiac death in patients with acutely decompensated chronic heart failure. Int J Cardiol. 2010;141:284-90.
66. Anand IS, Kempf T, Rector TS, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. Circulation. 2010;122:1387-95.
67. Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR, et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail. 2018;20:1701-9.
68. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:1-39.e14.
69. Muraru D, Badano LP, Peluso D, et al. Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26:618-28.
70. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, et al. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1799-808.
71. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. J Am Soc Echocardiogr. 2004;17:630-3.
72. Tröbs SO, Prochaska JH, Schwuchow-Thonke S, et al. Association of Global Longitudinal Strain With Clinical Status and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. JAMA Cardiol. 2021;6:448-56.
73. Yoon YE, Hong YJ, Kim HK, et al. 2014 korean guidelines for appropriate utilization of cardiovascular magnetic resonance imaging: a joint report of the korean society of cardiology and the korean society of radiology. Korean Circ J. 2014;44:359-85.
74. Grothues F, Smith GC, Moon JCC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol. 2002;90:29-34.
75. Jenkins C, Moir S, Chan J, et al. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. Eur Heart J. 2009;30:98-106.
76. Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, et al. Multimodality comparison of quantitative volumetric analysis of the right ventricle. JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3:10-8.
77. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur Heart J. 2009;30:278-89.
78. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of

Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24:229-67.

79. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17:1191-229.
80. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41:407-77.
81. Valle-Muñoz A, Estornell-Erill J, Soriano-Navarro CJ, et al. Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance identifies coronary artery disease as the aetiology of left ventricular dysfunction in acute new-onset congestive heart failure. Eur J Echocardiogr. 2009;10:968-74.
82. Hamilton-Craig C, Strugnell WE, Raffel OC, et al. CT angiography with cardiac MRI: non-invasive functional and anatomical assessment for the etiology in newly diagnosed heart failure. Int J Cardiovasc Imaging. 2012;28:1111-22.
83. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. Eur Heart J. 2005;26:1461-74.
84. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2002;40:2156-64.
85. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. Circulation. 2009;120:1969-77.
86. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. Circulation. 2005;111:186-93.
87. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9:40-50.
88. Li S, Zhou D, Sirajuddin A, et al. T1 Mapping and Extracellular Volume Fraction in Dilated Cardiomyopathy: A Prognosis Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;S1936-878X(21)00623-9.
89. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. Circulation. 2004;109:1250-8.
90. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. J Am Coll Cardiol. 2018;72:3158-76.
91. Gao P, Yee R, Gula L, et al. Prediction of arrhythmic events in ischemic and dilated cardiomyopathy patients referred for implantable cardiac defibrillator: evaluation of multiple scar quantification measures for late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5:448-56.
92. Perazzolo Marra M, De Lazzari M, Zorzi A, et al. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2014;11:856-63.
93. Kim EK, Lee GY, Jang SY, et al. The Extent of Late Gadolinium Enhancement Can Predict Adverse Cardiac Outcomes in Patients with Non-Ischemic Cardiomyopathy with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: A Prospective Observational Study. Korean J Radiol. 2021;22:324-33.
94. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2008;51:2414-21.
95. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1407-24.
96. Lee HY, Jeon ES, Kang SM, et al. Initial Report of the Korean Organ Transplant Registry (KOTRY): Heart Transplantation. Korean Circ J. 2017;47:868-76.
97. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. J Card Fail. 2018;24:281-302.
98. Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic Risk of

Arrhythmic Phenotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2019;74:1480-90.
99. Fatkin D, Huttner IG, Kovacic JC, et al. Precision Medicine in the Management of Dilated Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;74:2921-38.
100. Fatkin D, Calkins H, Elliott P, et al. Contemporary and Future Approaches to Precision Medicine in Inherited Cardiomyopathies: JACC Focus Seminar 3/5. J Am Coll Cardiol. 2021;77:2551-72.
101. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, et al. Association of Genetic Variants With Outcomes in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2021;78:1682-99.
102. Tayal U, Ware JS, Lakdawala NK, et al. Understanding the genetics of adult-onset dilated cardiomyopathy: what a clinician needs to know. Eur Heart J. 2021;42:2384-96.
103. Yogasundaram H, Alhumaid W, Dzwiniel T, et al. Cardiomyopathies and Genetic Testing in Heart Failure: Role in Defining Phenotype-Targeted Approaches and Management. Can J Cardiol. 2021;37:547-59.
104. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-200.
105. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136:e137-61.
106. Shim CY. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: the Major Unmet Need in Cardiology. Korean Circ J. 2020;50:1051-61.
107. Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, et al. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. Circulation. 2017;135:825-38.
108. Ha JW, Andersen OS, Smiseth OA. Diastolic Stress Test: Invasive and Noninvasive Testing. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13:272-82.
109. Shim CY. Stress Testing in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Heart Fail Clin. 2021;17:435-45.
110. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138:861-70.
111. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2020;22:391-412.

심부전의 치료

Part II

Chapter

8 박출률 감소 심부전의 치료 알고리듬

핵심 권고사항

1. 박출률 감소 심부전 환자에서 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(ARNI) 또는 안지오텐신전환효소억제제(내약성이 없는 경우 안지오텐신수용체차단제), 베타차단제, 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)와 나트륨-포도당 공동수송체2(SGLT2) 억제제는 심혈관계 사망률과 심부전으로 인한 재입원을 감소시키므로, 표준치료로 사용해야 한다. (Class I, Level of Evidence A)
2. 표준약물 치료 후 심부전 증상이 개선되고 좌심실이 박출률이 40%이상으로 향상된 경우에도 표준약물 치료를 유지하는 것을 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)

1. 박출률 감소 심부전(HFrEF) 환자의 표준 약물치료

(1) 약물치료의 목표

심부전 표준 약물치료는 박출률 감소 심부전 환자의 기초로 기구치료(device therapy) 시행 전에 반드시 구현되어야 하며, 비약물 중재치료 이후에도 지속적으로 유지되어야 한다. 박출률 감소 심부전 환자의 중요 치료 목표는 ① 사망률 감소, ② 심부전 악화에 의한 반복적인 재입원 감소, 그리고 ③ 기능적 임상 상태와 삶의 질의 개선이다. 이러한 목표를 달성하기 위한 일반적 치료전략은 아래 그림 1과 같다.

(2) 약물치료의 원칙

박출률 감소 심부전 치료와 관련한 중요 무작위전향연구는 1980년 전후부터 시작되었으며, 생존률 개선과 심부전 재입원율 감소를 증명한 주요 네 가지 약물은 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI) 또는 안지오텐신수용체차단제(angiotensin receptor blocker, ARB) 또는 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI), 베타차단제(beta-blocker, BB), 염류코르티코이드 수용체 길항제[알도스테론 길항제, mineralocorticoid receptor antagonists],

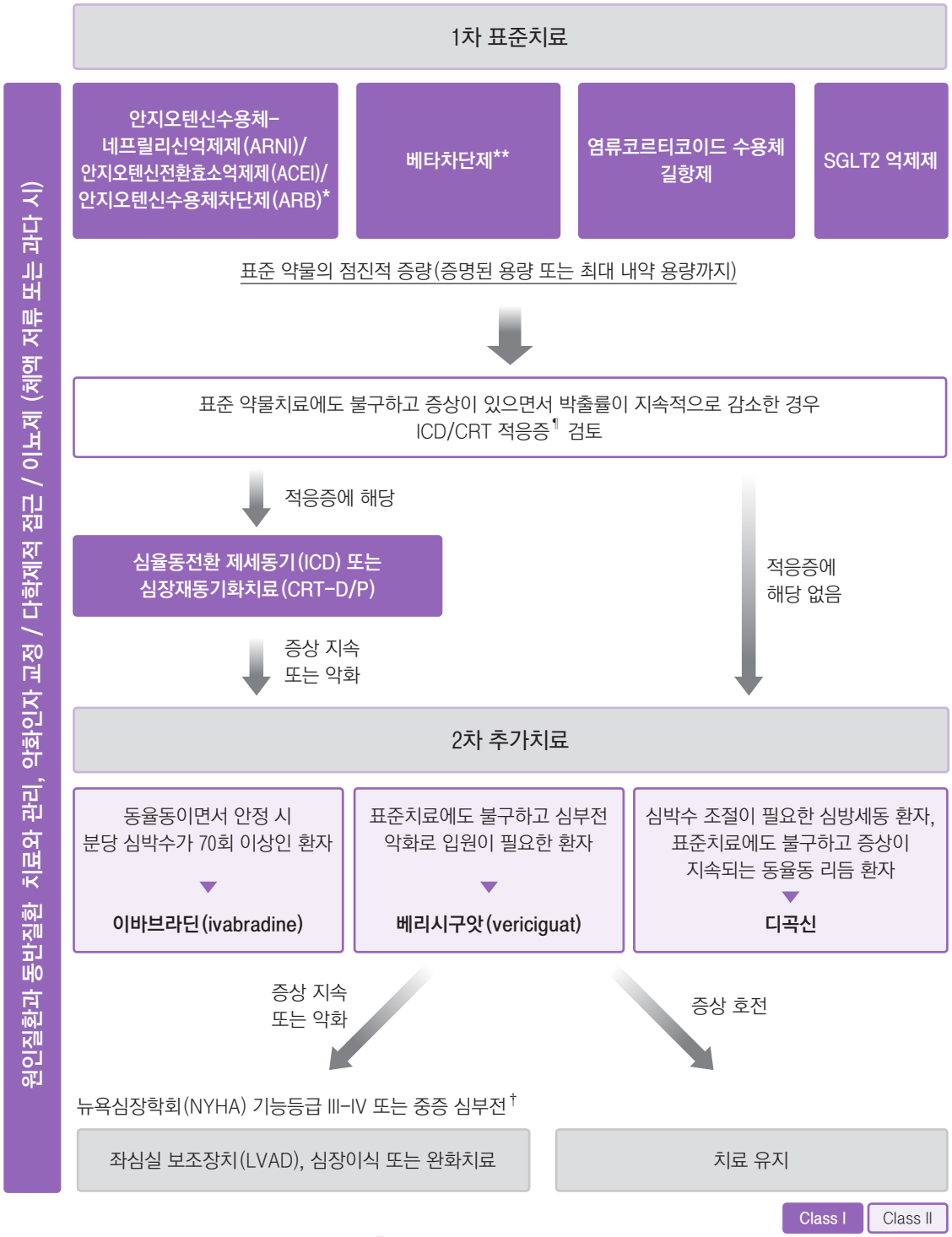

그림 1. 박출률 감소 심부전 환자의 치료 전략

* ARNI 또는 ACEI에 대한 내약성이 없는 경우 ARB를 대체제로 권고한다.
** 박출률 감소 심부전 환자에서 임상적 이득이 확인된 베타차단제(본문 참조).
¶ 부록 21, 22장 참조.
† 중증 심부전의 정의: 53장 참조.

SGLT2 억제제(Sodium Glucose Co-Transporter 2 inhibitor, SGLT2I)이다. 이러한 연구들은 주로 기존의 표준약제 사용을 대조군으로 진행되었으며, 특히 최근 알도스테론 길항제, ARNI, SGLT2 억제제 연구는 대부분의 심부전 환자들이 표준약제인 레닌-안지오텐신-알도스테론계 차단제와 베타차단제를 사용하고 있던 점을 고려한다면, 새롭게 발생한 박출률 감소 심부전 환자에서 특정 표준약제의 우월성보다는 생존율 개선과 재입원율 감소라는 심부전 치료 고유의 목표의 실현을 위한 접근이 중요하다. 실제 심부전 표준약제 간 우선순위를 검증할 수 있는 연구는 없으며, 사망률 개선을 증명한 약물들은 심부전의 병태생리 측면에서 상호 보완적인 약리작용이 있다. 최근의 메타분석 결과는 순차적으로 약물을 추가하는 고식적인 전략보다는 상호 보완적인 심부전 약물을 적절히 조합하여 투여하는 것이 임상적 이득이 높다고 판단할 수 있게 한다. 따라서 새로운 심부전 약물치료 권고안은 사망률 감소와 재입원율 감소를 최대한 달성할 수 있는 근거를 중심으로 제시하고자 한다.

(3) 표준 치료 약물

안지오텐신전환효소억제제/ARNI, 안지오텐신수용체차단제, 베타차단제, SGLT2 억제제는 생존율을 향상시키고 심부전 재입원율을 감소시키며 증상을 개선시킨다. 따라서 이 약제들은 박출률 감소 심부전 환자에서 금기가 없거나 환자의 수용성이 없는 경우를 제외하고는 표준치료로 시작되어야 한다. 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. ARNI는 안지오텐신전환효소억제제를 포함한 표준치료에도 증상이 지속되는 경우 대체제로 권고할 수 있으나, 박출률 감소 만성심부전 환자를 대상으로 한 무작위 임상연구결과에서 사망률 및 재입원율 개선이 확인된 근거를 기반하여, ARNI는 안지오텐신전환효소억제제에 비하여 일차치료로 권고한다(Class I).[1-5] 안지오텐신수용체차단제는 안지오텐신전환효소억제제 또는 ARNI 사용이 어려운 경우에 심부전치료 목표 달성을 위하여 사용하는 것이 도움이 될 수 있다. SGLT2 억제제인 다파글리프로진(dapagliflozin)과 엠파글리프로진(empagliflozin)은 심부전 표준치료제인 안지오텐신전환효소억제제/ARNI/베타차단제/알도스테론 길항제를 유지하고 있는 박출률 감소 심부전 환자에서 심혈관 사망률과 재입원율을 감소시켰다.[6,7] 따라서 당뇨병 동반 여부와 무관하게, 금기가 없거나 환자의 수용성이 없는 경우를 제외하고는, 다파글리플로진 또는 엠파글리플로진이 박출률 감소 심부전 환자에서 권고된다(Class I). 고리형 이뇨제의 경우 심혈관 사망과 재입원율 감소의 임상적 증거는 부족하나 체액과다 심부전 환자의 일차치료제로 권고된다(Class I).

(4) 새롭게 발생한 유증상의 박출률 감소 심부전 환자의 약물치료 시작

새롭게 진단된 박출률 감소 심부전(Stage C) 환자의 치료에서 ARNI/안지오텐신전환효소억제제, 베타차단제, 알도스테론 길항제, SGLT2

억제제 중 우선적인 사용과 관련하여 이를 증명할 수 있는 무작위 전향적 연구는 없다. 안지오텐신전환효소억제제와 베타차단제와 관련하여, 초기 심부전 연구에서는 레닌-안지오텐신계 차단제를 먼저 사용한 연구가 대부분이었으나, 베타차단제를 먼저 사용한 CIBIS III 연구에서 사망과 재입원을 포함한 임상적 결과에서 차이가 없는 결과에서 보듯이, 대부분의 박출률 감소 심부전 환자의 치료에서 ARNI/안지오텐신전환효소억제제와 베타차단제가 모두 시작되는 것을 강조하고 있다.[8] 환자의 특성에 따라 동시 또는 한쪽을 우선적으로 사용할 수 있으나 중요한 점은 재형성 억제와 심기능 호전을 위하여 시작과 무관하게 두 계열의 약제는 최대 수요 용량 혹은 목표 용량까지 증량이 필수적이다라는 점이다. SGLT2 억제제는 급성기 환자에서 자료가 제한적이나 안정형 심부전 환자에서는 좀 더 폭넓은 환자군에서 증량 없이 사용할 수 있으며 수용성이 좋은 장점이 확인되어 초기에 사용이 용이하며 증상의 완화뿐만 아니라 임상적 이득이 조기부터 확인된다는 점에서 초기 사용을 권고한다.[9,10] 따라서 일차적으로 안지오텐신전환효소억제제/ARNI, 베타차단제, 알도스테론 길항제, SGLT2 억제제는 초기부터 사용을 권고하며, 치료적 증량이 필요한 약제는 환자의 수용성을 고려하여 가능한 짧은 간격으로 증량을 시도해야 하고, 가능한 3-6개월 이내에 각 약제가 도달할 수 있는 최대 용량까지 증량을 권고한다.[11-13]

(5) 기구치료와 2차 약제

기구치료 전 1차 약제가 충분히 적용되었는지 검토가 필요하며 적절한 일차치료 약제에도 좌심실 수축기능이 35% 이하면서 심부전 증상 [뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 II]이 지속되는 경우 ICD 또는 CRT-D/P를 시행한다. 증상이 지속되는 경우 2차 약제를 환자의 임상적 특징에 따라 ivabradine, vericiguat, hydralazine/isosorbide dinitrate, digoxin을 추가할 수 있다.

(6) 치료 경과 중 좌심실 박출률이 40% 이상으로 호전된 경우

심부전의 증상과 징후가 있고 좌심실 박출률이 40% 이하로 측정된 환자가 치료 후 추적 검사에서 박출률이 40% 이상이며, 이전 검사 대비 10% 이상 향상된 경우, 또는 박출률이 50% 이상으로 향상된 경우에 박출률 회복 심부전(Heart failure with recovered EF)으로 분류한 일부 가이드라인이 있다. 하지만 좌심실 박출률이 향상되었다고 해서 기능 이상이 완전히 회복되지 않았을 가능성이 높고 심부전 상태를 벗어났다고 보기 어려운 관계로 '회복'이라는 용어는 부적절한 점이 있다. 소규모 임상 연구에서 심부전 치료 후 박출률이 향상된 환자군에서 무작위 배정하여 치료를 중단하였을 경우 6개월 이내 45%에서 다시 좌심실 기능이 악화되거나 심부전 증상이 심해졌다. 즉 치료 후 박출률이 향상된 경우 이를 독립된 질환군으로 분류하기보다는 박출률 감소 심부전이 치료 후 '호전'된 상태로 판단하는 것이 타당할 것이며 표준치료를 지속하는 것을 권고한다.[14]

Chapter

9 레닌-안지오텐신계 차단제

핵심 권고사항

1. 박출률 감소 심부전 환자에서 심혈관계 사망과 심부전으로 인한 입원을 감소시키기 위해 ARNI를 표준치료로 권고한다. ARNI에 내약성이 없거나 사용할 수 없는 경우 안지오텐신전환효소억제제의 사용을 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
2. ARNI 또는 안지오텐신전환효소억제제에 내약성이 없거나 사용할 수 없는 경우 안지오텐신수용체 차단제를 대체제로 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
3. 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신수용체차단제에 안정적일 경우, 심혈관계 사망과 심부전으로 인한 입원 위험을 추가적으로 감소시키기 위해 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신수용체차단제를 ARNI로 교체해 사용하도록 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)
4. 급성 악화로 입원한 박출률 감소 심부전 환자에서 혈역학적으로 안정된 후, 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신수용체차단제 대신 ARNI로 치료를 시작하는 것은 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)

1. 안지오텐신전환효소억제제

안지오텐신전환효소억제제는 좌심실 박출률 감소 심부전 환자의 증상을 호전시키며, 사망률과 재입원율을 낮춘다. 이러한 효과는 이전에 심부전 증상이 있었거나, 현재 증상이 있는 경우, 증상의 중증도 및 관상동맥질환 동반 여부와 상관없이 모두 확인되었다.

증상이 있는 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 에날라프릴은 총사망률을 16-27% 감소시키는 것으로 확인되었다.[15,16] 뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 II-IV의 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 리시노프릴의 저용량과 고용량에 따른 효과를 관찰한 연구에서는 고용량을 사용한 군에서 전체 원인 사망률과 심부전 재입원율이 15% 더 감소하였다.[17] 무증상의 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서도 에날라프릴이 심부전으로 인한 사망률 및 재입원율을

20% 감소시켰으며,[18] 이후 다양한 안지오텐신전환효소억제제(캅토프릴, 리시노프릴, 페린도프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 트란돌라프릴)에서 그 효과가 증명되었고, 현재까지는 약제의 종류에 따른 차이는 없는 것으로 여겨지고 있다.[19,20]

그러나 과거에 투약 중 심한 혈관부종이 발생한 적이 있었거나 임신하였을 경우에는 절대 투여하지 말아야 하며, 수축기 혈압이 80 mmHg 이하로 매우 낮거나 크레아티닌이 3 mg/dL 이상, 양측 신동맥 협착 혹은 혈청 칼륨이 5 mEq/L 이상인 경우에는 투약을 매우 조심스럽게 결정해야 한다. 초기에는 저용량부터 시작하여 서서히 증량해야 하며, 투약 1–2주 이내에는 혈청 칼륨을 포함한 신장기능검사를 해야 한다. 약과 관련된 부작용은 대부분 안지오텐신전환효소 억제에 따른 안지오텐신 억제와 키닌 분해 억제와 관련이 있다. 기침이 가장 흔하고 투약 환자의 20%까지 나타날 수 있으며, 국내 환자에서 기침이 더 많은 것으로 알려져 있다.[21] 일부에서는 심한 혈관부종이 발생할 수 있지만 대부분의 심부전 환자들이 투약에 내약성을 보인다.

생존율 평가를 위해 수행되었던 임상연구에서는 안지오텐신전환효소억제제를 사전 목표용량까지 가능한 최대로 증량하였으므로, 이전에 증상이 있었거나 현재 증상이 있는 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 금기증이 없다면 안지오텐신전환효소억제제를 사용해야 하고, 심혈관 사건을 줄인 것으로 보고되었던 목표 용량(캅토프릴 50 mg 1일 3회, 에날라프릴 10–20 mg 1일 2회, 리시노프릴 20–40 mg 1일 1회, 라미프릴 5 mg 1일 2회)까지 가능한 한 올려야 한다.

2. 안지오텐신수용체차단제

안지오텐신수용체차단제는 안지오텐신전환효소억제제의 제한점, 즉 안지오텐신전환효소억제제가 레닌–안지오텐신계를 차단하더라도 다른 시스템(비전환효소계)을 통해 안지오텐신 II가 지속적으로 생성되며, 키닌 분해를 억제하여 기침과 혈관부종의 부작용을 발생시키는 두 가지 제한점을 이론적으로 극복할 수 있는 레

표 1. 안지오텐신전환효소억제제의 시작과 목표 용량

안지오텐신전환효소억제제	시작 용량(mg)	목표 용량(mg)
캅토프릴(Captopril)	6.25 mg 1일 3회	50 mg 1일 3회
에날라프릴(Enalapril)	2.5 mg 1일 2회	10–20 mg 1일 2회
포시노프릴(Fosinopril)	5–10 mg 1일 1회	40 mg 1일 1회
리시노프릴(Lisinopril)	2.5–5 mg 1일 1회	20–40 mg 1일 1회
페린도프릴(Perindopril)	2 mg 1일 1회	8–16 mg 1일 1회
라미프릴(Ramipril)	2.5 mg 1일 2회	5 mg 1일 2회
트란돌라프릴(Trandolapril)	0.5 mg 1일 1회	4 mg 1일 1회

닌-안지오텐신계 차단제이다.

NYHA 기능등급 II-IV의 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 발사르탄은 총사망률에는 영향이 없었지만 복합 종말점인 사망률 또는 재입원율을 13% 감소시켰다.[22] 칸데사르탄은 안지오텐신전환효소억제제의 사용과 상관없이 전체적으로 연구 종말점의 감소 효과가 있었으며,[23] 특히 부작용으로 안지오텐신전환효소억제제를 사용하지 못하였던 군에서 사용하였을 경우 복합 종말점인 심혈관 사망률 또는 재입원율을 30% 감소시켰다.[24] 로자탄의 저용량 대비 고용량 투여에 따른 효과를 비교한 연구에서는 고용량군에서 저용량군에 비해 복합 종말점인 사망률 또는 재입원율이 10% 감소하였다.[25]

국내 심부전 코호트자료(KorAHF)에 따르면, 좌심실 박출률 감소 심부전 환자 중 퇴원 시 안지오텐신수용체차단제 사용군은 안지오텐신전환효소억제제 사용군에 비해 27개월 추적 중 총사망률은 유의한 차이가 없었고(29.1% 대 28.9%), 레닌-안지오텐신계 억제제를 사용하지 않았던 군(40.2%)보다는 유의하게 낮았다(보정 후 HR 0.71, P <0.001). 한편, 안지오텐신수용체차단제 사용군은 안지오텐신전환효소억제제군에 비해 1년 내 약제 중단률이 유의하게 낮았다(20.8% 대 33.6%, P <0.001).[26]

안지오텐신수용체차단제 역시 안지오텐신전환효소억제제와 같이 임신하였을 경우에는 절대 투여하지 말아야 하며, 수축기 혈압이 80 mmHg 이하로 매우 낮거나 크레아티닌이 3 mg/dL 이상, 양측 신동맥 협착 혹은 혈청 칼륨이 5 mEq/L 이상인 경우에는 투약을 매우 조심스럽게 결정해야 한다. 안지오텐신전환효소억제제 투여 중 발생한 혈관부종 혹은 기침으로 투여가 어려울 경우 대체 약물로 사용할 수 있으나 일부에서는 혈관부종 혹은 기침이 나타날 수 있다.

이전에 증상이 있었거나 현재 증상이 있는 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 특히 안지오텐신전환효소억제제에 내약성이 없는 경우, 금기증이 없다면 안지오텐신수용체차단제를 사용해야 한다. 또한 안지오텐신수용체차단제 역시 무작위 임상연구에서 생존율 향상을 관찰했던 목표 용량(칸데사르탄 32 mg 1일 1회, 발사르탄 160 mg 1일 2회, 로자탄 150 mg 1일 1회)까지 가능한 올려야 한다. 그러나 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 안지오텐신전환효소억제제 대신에 안지오텐신수용체차단제의 우선 사용을 고려하였던 대규모 연구는 전술한 발사르탄 연구가 유일하므로(Val-HeFT),[22] 이에 대한 임상적 근거는 아직 부족하다.

표 2. 안지오텐신수용체차단제의 시작과 목표 용량

안지오텐신수용체차단제	시작 용량(mg)	목표 용량(mg)
칸데사르탄(Candesartan)	4-8 mg 1일 1회	32 mg 1일 1회
발사르탄(Valsartan)	20-40 mg 1일 2회	160 mg 1일 2회
로자탄(Losartan)	25-50 mg 1일 1회	150 mg 1일 1회

3. 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제 (ARNI)

사쿠비트릴/발사르탄은 네프릴리신과 안지오텐신 수용체의 이중 억제제(dual inhibitor)로서, 네프릴리신 억제제 사쿠비트릴(AHU377)과 안지오텐신수용체차단제인 발사르탄의 작용기를 가지고 있는 최초의 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(ARNI) 계열 약제로 심각한 혈관부종의 위험을 최소화하도록 설계되었다. 이 중 네프릴리신이라 불리는 중성 엔도펩티다제는 나트륨이뇨펩타이드, 브라디키닌 등 여러 내인성 혈관 활성 펩타이드를 비활성화시킨다. 네프릴리신의 억제는 내인성 혈관 활성 펩타이드의 비활성화를 저해하여 체내 농도를 증가시키고 이는 결국 혈관 확장, 나트륨 배설항진, 세포사멸 감소, 섬유화 예방 등의 효과로 불리한 작용을 하는 신경 호르몬의 과도한 활성화를 막는다.[27,28] 실제로 사쿠비트릴/발사르탄의 사용은 심장재형성의 역전, 좌심실 박출률 및 이완기능의 향상과 좌심실, 좌심방 용적의 감소 효과를 보였다.[29,30]

PARADIGM-HF 연구는 4주 이상 안정적으로 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신수용체차단제를 포함한 진료지침 기반 적정 치료를 받던 좌심실 박출률 40% 이하인 심부전 환자(NYHA 기능등급 II-IV) 총 8,442명(81명의 한국인 포함)을 대상으로 한 무작위 임상연구이다. 안지오텐신전환효소억제제 에날라프릴(10 mg씩 2회/일)군과 사쿠비트릴/발사르탄(200 mg씩 2회/일)군을 비교했으며, 에날라프릴군 대비 사쿠비트릴/발사르탄군이 심혈관 원인 사망 위험도 20%, 심부전 입원율 21%, 모든 원인에 의한 사망 위험도 16% 및 돌연 심장사 20%를 감소시켜 27개월 시점에 조기 종료됐다.[1] 위 결과에 근거해 국내에서는 만성 심부전 진료지침 2018년 업데이트부터 ARNI의 사용을 class I으로 권고하고 있으며, 대다수의 만성 심부전 진료지침에서도 유사하다.[11,31,32]

이후, 새로 발생한 심부전 또는 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신수용체차단제를 사용한 적이 없는 환자들을 대상으로 사쿠비트릴/발사르탄을 레닌-안지오텐신계 차단제의 일차치료제로 시도한 연구들이 후속으로 진행되었다. 심부전 악화로 입원한 좌심실 박출률 감소 심부전 환자 1,002명을 대상으로 진행된 무작위 임상연구(TRANSITION study)에서는 입원 중(입원 후 중앙값 7일)과 퇴원 후(입원 후 중앙값 10일) 사쿠비트릴/발사르탄 사용을 비교하였는데, 10주째 사쿠비트릴/발사르탄 최대 용량 도달율 및 용량 무관 약제 수용률은 양 군 간에 차이가 없었다.[33] 또한 하위 연구로서 신생 심부전 286명과 기존 심부전의 악화로 입원했던 705명을 비교했을 때, 오히려 신생 심부전 환자에서 10주째 목표 용량 도달율이 높았고, 주요 부작용도 적었으며 NT-proBNP 감소는 크고 심부전 재입원율도 낮았다.[34]

급성 심부전으로 입원한 환자에게 에날라프릴 대비 사쿠비트릴/발사르탄의 효과를 검증한 PIONEER-HF 연구에서는 재원 중 혈역학적으로 안정된 후 사쿠비트릴/발사르탄을 사용하는 것이 에날라프릴 대비 4주 및 8주째 NT-proBNP를 유의하게 더 감소시켰고, 새로 발생한 심부전 환자군에서나 안지오텐신전환

효소억제제나 안지오텐신수용체차단제를 사용한 적이 없는 환자군에서도 결과는 비슷하게 나타났다.[35] 후속 연구에서는 8주째 에날라프릴을 사쿠비트릴/발사르탄으로 교체한 군에 비해 처음부터 사쿠비트릴/발사르탄을 사용한 군이 12주째까지 심혈관원인 사망과 심부전 입원율이 유의하게 낮았다.[36]

현재, 신생 심부전을 포함한 급성 심부전 악화로 입원한 좌심실 박출률 감소 환자를 대상으로 심혈관 원인의 사망과 심부전 입원 등을 일차종말점으로 하는 ARNI를 이용한 대규모 무작위 임상연구과는 없다. 하지만, 일련의 임상연구 결과들을 종합할 때 신생 심부전을 포함한 급성 심부전 악화로 입원한 환자나 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신수용체차단제를 사용한 적이 없는 환자들에게 처음부터 ARNI를 사용하는 것은 그 임상적 이득이나 치료의 단순화, 수월성 등 측면에서 유리하여 1차 치료제로 사용하는 것은 타당하다. ARNI의 일반적인 금기나 주의사항은 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신수용체차단제 사용 때와 같다. 특히, 사쿠비트릴/발사르탄으로 교체하기 전 이미 안지오텐신전환효소억제제를 사용하고 있었던 경우, 혈관부종의 위험을 피하기 위해 최소 36시간의 휴약 기간이 필요하다.

표 3. ARNI의 시작과 목표 용량

ARNI	시작 용량(mg)	목표 용량(mg)
사쿠비트릴/발사르탄*	48/51 mg 1일 2회	97/103 mg 1일 2회

* 증상성 저혈압 과거력이 있는 경우, 24/26 mg 1일 2회로 저용량 시작을 고려할 수 있다.

표 4. 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 안지오텐신전환효소억제제(또는 안지오텐신수용체차단제)의 처방 가이드

목적
증상 완화, 심부전으로 인한 입원 감소, 생존율 증가
대상 및 처방시기
1) 적응증: 좌심실 박출률 감소 심부전 환자(박출률 ≤40%) 2) 주의점: 고칼륨혈증(칼륨 >5.0 mEq/L) 신부전(Cr >2.5 mg/dL 혹은 eGFR <30 mL/min/1.73 m^2) 증상성 또는 무증상성 심한 저혈압(수축기 혈압 <90 mmHg) 3) 주의 병용 약물: 칼륨 보충제/칼륨 보존 이뇨제(아밀로라이드, 트리암테렌) 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)/레닌 억제제 비스테로이드항염증제 트리메토프림/트리메토프림-설파메톡사졸 고농도 칼륨 성분을 포함한 대체 저염 4) 금기증: 혈관부종 병력, 양측 신동맥 협착증, 임신/임신 가능성

표 4. (계속)

처방법
• 신장기능과 전해질(칼륨) 확인 • 저용량부터 시작 • 적어도 2주 이상 간격을 두고 용량 증가(입원 환자나 모니터링이 잘 되는 일부 환자에서는 더 빨리 증량) • 목표 용량까지 증량, 실패할 경우 최대한 고용량 • 모든 안지오텐신수용체차단제가 도움이 되는 것은 아님(임상효과 입증된 제제는 칸데사르탄, 발사르탄, 로자탄) • 약제 시작 후 또는 용량 변경 시 1-2주 후 일반화학검사(BUN, Cr, 칼륨) 확인 • 이후 4개월마다 일반화학검사 확인 • 심부전 전문간호사가 환자 교육 및 추적관찰, 검사 결과 확인, 그리고 용량 증량 등을 도울 수도 있음
환자교육
• 약제 사용 시 기대되는 효과를 설명 • 증상 완화, 심부전으로 인한 입원율 및 사망률 호전을 목적으로 치료 • 약제 처방 수 주에서 수 개월 이내에 증상 호전이 보임 • 부작용 발생을 의사에게 알릴 것(어지럼증/증상이 있는 저혈압, 기침 등) • 의사 처방 없이 임의적인 비스테로이드항염증제 사용을 피할 것
문제 해결
무증상성 저혈압 • 대부분 치료의 변경 불필요 증상성 저혈압 • 어지럼증, 몽롱함이 흔하며 대부분 점차 호전- 환자를 안심시킴 • 나이트레이트, 칼슘통로차단제, 다른 혈관확장제를 재고하고, 가능한 줄이거나 중단 • 울혈 증상이나 징후가 없으면 이뇨제 감량을 고려 • 이러한 방법으로 호전되지 않을 경우 전문가와 상의 기침 • 심부전 환자에서 흔하고, 일부는 흡연에 의한 폐질환과 연관 • 새로 기침이 발생할 경우 폐부종 가능성을 고려해야 함 • 안지오텐신전환효소억제제에 의한 기침이더라도 반드시 약제를 중단할 필요는 없음 • 수면을 방해할 정도로 심한 기침이고, 안지오텐신전환효소억제제에 의한 것으로 판단 시 안지오텐신수용체차단제로 약제를 변경 신장기능의 악화 및 고칼륨혈증 • 안지오텐신전환효소억제제 처방 후 BUN, Cr, 칼륨 수치가 다소 올라갈 수 있음; 상승폭이 적고 증상이 없을 경우 더 이상의 조치가 필요 없음 • Cr 상승폭이 기저치의 50% 이하 또는 Cr ≤3 mg/dL 혹은 eGFR ≥25 mL/min/1.73 m^2 경우 후속 조치 불필요 • 칼륨 상승에도 5.5 mEq/L 이하까지는 허용 • BUN, Cr, 칼륨이 과도하게 상승할 경우 신독성 약제(비스테로이드항염증제 등), 다른 칼륨 보충제 또는 칼륨 보존 이뇨제(아밀로라이드, 트리암테렌)를 중단하고 울혈 증상이 없을 경우 이뇨제를 감량 • 약제 조정 이후에도 칼륨, Cr이 지속적으로 증가할 경우 안지오텐신전환효소억제제(또는 안지오텐신수용체차단제)를 절반으로 감량하고 1-2주 이내 다시 혈액검사를 확인; 반응이 여전히 불충분할 경우 전문가와 상의 • 칼륨이 >5.5 mEq/L로 상승하거나 Cr이 기준치보다 >100% 또는 >3.5 mg/dL으로 상승 혹은 eGFR <20 mL/min/1.73 m^2일 경우 안지오텐신전환효소억제제(또는 안지오텐신수용체차단제) 중단 및 전문가와 상의 • 일반화학검사는 칼륨과 크레아티닌이 안정될 때까지 지속적으로 빈번히 확인해야 함

Chapter

10 베타차단제

핵심 권고사항

1. 베타차단제는 증상을 호전시키고 재입원과 사망을 줄이기 위하여, 안정적인 박출률 감소 심부전 환자에게 투여를 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
2. 대규모 임상 연구를 통해 심부전 치료 효과가 검증된 베타차단제는 비소프롤롤, 카르베디롤, 메토프로롤 서방정이다. (Class I, Level of Evidence A)
3. 70세 이상 환자에서는 네비볼롤 사용이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)

베타차단제는 HFrEF 심부전 환자의 사망률과 질환 발생률을 감소시킨다.[37-40] 국내에서 시행된 레지스트리 연구에서 심부전 환자에서의 베타차단제 사용은 예후를 향상시켰고,[41] 특히 고령의 HFrEF 심부전 환자에서도 전체 사망위험도를 감소시켰다.[42] 국내의 다른 연구에서 HFmrEF 환자(EF 40–49%)에서 베타차단제 사용은 레닌–안지오텐신–알도스테론계 차단제와 더불어 퇴원 시에 사용하면 전체 사망을 감소시켰다.[43] 이때 사용된 베타차단제의 복약순응도가 높을수록 예후가 향상되었다.[44]

베타차단제 중 재입원과 사망을 줄이는 효과가 증명된 약제는 비소프롤롤, 카르베디롤, 메토프로롤서방정, 네비볼롤이다.[37-40] 베타차단제를 사용하기 전에 대개는 안지오텐신전환효소억제제나 이뇨제를 먼저 사용하고, 이들 약제에 추가로 베타차단제를 사용할 경우에 이러한 효과가 증명되었다. 베타차단제는 심부전 증상도 완화시킨다.[44] 일반적으로, 증상이 있는 박출률 감소 심부전 환자에게 진단이 확정됨과 동시에 되도록 빨리 안지오텐신전환효소억제제와 더불어 베타차단제를 사용하도록 하고 있다.

베타차단제를 안지오텐신전환효소억제제 사용 전과 후에 복용하는 것 중 어느 것이 좋은지는 확실하지 않다.[8] 역사적으로 안지오텐신전환효소억제제를 대상으로 한 연구가 베타차단제보다 먼저 시행되어, 과거 서양의 진료 지침은 안지오텐신전환효소억제제를 베타차단제보다 다소 먼저 사용하도록 언급하였다.

베타차단제를 사용할 때는 반드시 고용량의 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신수용체차단제를 사용할 필요가 없으며, 저용량의 안

지오텐신전환효소억제제를 사용하고 있다고 해도 가능한 빨리 베타차단제를 추가하는 것이 좋다.

베타차단제는 환자가 임상적으로 안정 상태에 있을 때(증상 및 활력징후 등) 적은 용량부터 서서히 용량을 올려야 한다. 용량은 환자가 견딜 수 있는 최대 용량까지 올려야 한다. 증량의 기간은 수주에서 수개월이다. 베타차단제를 증량하는 동안 울혈이 발생하는지 확인해야 하며, 울혈이 발생하는 경우 우선 이뇨제를 추가하거나 이미 이뇨제를 사용하는 경우는 이뇨제를 증량해야 한다. 베타차단제 복용 중 심부전이 악화되는 경우 가능하면 베타차단제를 유지하고 먼저 이뇨제를 추가 또는 증량한다. 그러나 폐울혈이 심하거나 낮은 심박출량이 심부전 악화의 원인일 때는 베타차단제를 감량하거나 일시적으로 중단한다.

비대상성 심부전으로 입원한 급성기 심부전 환자에게는 환자가 혈역학적으로 안정화된 후에 베타차단제를 매우 신중히 시작해야 한다. 급성 심부전일 때 베타차단제의 정확한 시작 시기는 명확하지 않다. 그러나 최근 국내 심부전 등록 연구를 사용한 연구에서, 약제 사용의 시기는 비록 승압제가 필요한 비대상성 심부전으로 입원한 환자라 할지라도 퇴원 전에 베타차단제를 사용하는 것이 예후를 향상시킨다고 보고하고 있다.[45]

한국에서 시행된 연구에서, 퇴원 전에 베타차단제를 처방하더라도 퇴원 시에 맥박이 분당 70회 이상으로 빠른 경우에는 1년 후 사망이 24% 감소하였으나, 분당 70회 미만으로 느린 경우에는 베타차단제가 효과가 없었다.[46] 퇴원 시 심박수를 60회 기준으로 한 연구에서도 맥박수가 분당 60회 이상인 경우에는 퇴원시 처방이 전체 사망 감소에 효과가 있었으나, 60회 미만인 경우에는 효과가 없었다.[47] 이는 심부전 환자의 퇴원 전 맥박수가 적을 경우에는 베타차단제의 효과가 제한적일 수 있음을 시사한다.

베타차단제의 비교 연구는 드물다. 국내의 카르베디롤과 비소프롤롤의 비교 연구에서 박출률 감소 심부전 환자 중 급성 심부전 환자를 대상으로 한 연구에서 두 약제는 사망률에서 차이가 없었다.[48]

국내 급성 심부전 환자 등록 연구에 따르면 심방세동을 동반한 박출률 감소 심부전 환자에서 퇴원 시 베타차단제의 사용은 사망 등 예후에 영향을 미치지 않았으나, 박출률 보존 심부전 환자에서는 심방세동이 동반된 경우에는 6개월과 1년 사이의 재입원을 줄였다.[49] 또한 심방세동을 동반한 심부전 환자에서, 베타차단제를 포함하여 심부전 가이드라인에 부합하는 치료는 환자의 예후를 향상시켰다.[44]

1. 베타차단제 사용 금기

(1) 2도, 3도 방실 차단
(2) 심각한 하지 허혈
(3) 천식(상대적, 심장 특이적 베타차단제는 매우 조심스럽게 사용 가능. COPD는 사용 가능)

2. 매우 조심스럽게 사용해야 하는 경우

(1) 뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 IV HF

(2) 현재 혹은 최근 4주 이내 심부전 증상의 악화, 심박수 50회/분 미만

(3) 폐울혈, 저혈압(SBP < 90 mmHg), 복수, 경정맥압 상승, 심한 말초 부종이 있는 경우에는 체액을 감소시키고 안정화시킨 후 베타차단제를 시작하여야 한다.

(4) 약물 상호작용을 조심해야 한다: 주의해야 할 약물

- Verapamil, diltiazem(이 약물들은 중단해야 한다.)
- Digoxin
- Amiodarone
- Ivabradine

3. 베타차단제 사용의 실제

(1) 베타차단제 용량 올리는 법

- 안정적인 상황에서 소용량부터 시작
- 2주 이상의 간격을 두고 2배로 증량(필요시 더욱 천천히)
- 목표 용량까지 증량하나 환자가 참지 못하는 경우 참는 한도 내의 최대 용량까지 증량
- 맥박수, 혈압, 증상(부종, 체중)을 감시한다.

(2) 증상이 악화(피로, 부종, 체중증가) 시에는 이뇨제를 증량하고, 효과가 없으면 베타차단제를 반용량으로 줄인다.

- 피로감이 심하다면 반용량으로 줄인다. 이후 1-2주 후에 재평가하여 호전 없다고 하면 전문가에게 의뢰한다.
- 심하게 환자가 악화된다면 베타차단제 용량을 반으로 줄이거나 중단한다.
- 맥박이 < 50회/분이며 증상 악화 시 반으로 용량을 줄이고, 심하다면 중단한다.
- 맥박 저하 시 다른 약제가 같이 사용되고 있는지 확인하여야 한다(digoxin, amiodarone, ivabradine, diltiazem, verapamil).
- 전도 장애의 감별을 위해 심전도를 찍는다.
- 무증상으로 혈압이 낮을 때는 약물치료를 유지한다.
- 어지럽거나 의식혼미 등의 저혈압 증상 발생 시에는 nitrates, 칼슘통로차단제 및 다른 vasodilator를 같이 복용하고 있는지 확인하고 이 약들을 감량하거나 중단한다.
- HFrEF 환자에서는 칼슘통로차단제는 꼭 필요하지 않은 경우에는 중단해야 한다. 울혈이나 부종의 증상이 없다면 이뇨제 용량을 줄인다.

표 1. 심부전 환자에서 사용 가능한 베타차단제 종류와 용량

베타차단제	시작 용량	목표 용량
비소프롤롤(Bisoprolol)	1.25 mg qd	10 mg qd
카르베딜롤(Carvedilol)	3.125 mg bid	25 mg bid
메토프롤롤 호박산염(Metoprolol succinate) (서방형)	12.5-25 mg qd	200 mg qd
네비볼롤(Nebivolol)	1.25 mg qd	10 mg qd

Chapter

11 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)

핵심 권고사항

1. 박출률 감소 심부전 환자에서 심부전 입원율 및 사망률 감소를 위해 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)의 사용을 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)

알도스테론은 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 마지막 단계에서 유리되는 물질로 나트륨을 저류시키고 자율신경계의 균형을 저해시키며, 섬유화를 증가시켜 심혈관계 재형성에 관여하는 인자로 심부전의 병태생리에 중요한 역할을 담당한다.[50] 레닌-안지오텐신계를 차단하는 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신수용체차단제만으로는 알도스테론을 억제하는 효과가 부족하여[51] 심부전 환자 치료 시 알도스테론 수용체를 직접 차단하는 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)를 추가적으로 사용해야 한다. 현재 알려진 염류코르티코이드 수용체 길항제는 스피로놀락톤과 에플레레논이 있다. 에플레레논은 아직 우리나라에서 사용할 수 없으나, 2020년 10월 에플레레논 성분이 국내에서 허가되었다.

알도스테론 길항제는 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 사망률과 재입원율을 낮추고 증상을 호전시킨다. 이러한 효과는 증상의 중증도 정도 여부와 관계없이 유효하게 나타났다. 박출률 감소(EF ≤35%) 중증 심부전[뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 III-IV] 환자를 대상으로 시행한 RALES 연구에 의하면 안지오텐신전환효소억제제와 베타차단제의 기존치료에 스피로놀락톤 25-50 mg을 추가하였을 때 전체 사망률을 30%, 심부전 악화로 인한 재입원율을 35% 감소시키고 증상 개선 효과를 보여 주었다.[52] 중등도의(NYHA II) 좌심실 박출률 감소(EF ≤35%) 심부전 환자를 대상으로 한 EMPHASIS-HF 연구에서는 안지오텐신전환효소억제제/안지오텐신수용체차단제와 베타차단제를 사용하는 환자에게 부가적으로 에플레레논을 사용하였을 때 심혈관 사망률과 심부전으로 인한 입원율이 37% 감소하였다.[53] 이 외에도 알도스테론 길항제는 65세 이상 고령의 좌심실 박출률 감소(EF ≤35%) 심부전 환자에서 심부

전으로 인한 입원율을 감소시켜 주었다.[54] 따라서 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 입원율과 사망률 감소를 위해 알도스테론 길항제의 투약이 권고된다.

급성심근경색증 발생 14일 이내에 좌심실 박출률이 감소된(EF ≤40%) 환자 중 당뇨병이나 심부전이 동반된 환자들을 대상으로 기존의 약물치료에 에플레레논 25–50 mg을 사용한 EPHESUS 연구에서는 에플레레논을 투약한 군의 심혈관계 사망 및 입원율이 13% 감소함으로써 알도스테론 길항제가 급성심근경색증 이후 심부전에도 효과가 있음이 확인되었다.[55]

스피로놀락톤과 에플레레논 모두 임상적 효과를 보였으나 이 두 가지 약제가 상호 교환 가능한지, 혹은 알도스테론 길항제가 class effect를 보이는지에 대해서는 아직 연구가 부족하다.[56] 스피로놀락톤은 비선택적 알도스테론 길항제로 프로게스테론과 안드로젠 수용체에도 작용하며, RALES 연구에 따르면 남성 환자에서 여성형 유방이나 유방 통증의 비율이 10% 정도로 보고되었다. 에플레레논은 염류코르티코이드 수용체에 선택적인 길항작용을 보이며, EPHESUS와 EMPHASIS-HF 연구에서 보고된 남성 환자의 여성형 유방 발생률은 0.5–0.7% 정도이다.[53,55]

스피로놀락톤은 하루 12.5–25 mg의 용량으로 시작하고 에플레레논은 하루 25 mg으로 시작하여 두 약제 모두 50 mg까지 증량할 수 있다. 알도스테론 길항제의 부작용으로 고칼륨혈증이 발생할 수 있으므로 투약 시작 전 혈액검사를 시행하여 신장기능 이상 및 전해질 불균형이 있는지 확인해야 하며, 사구체여과율 예측치가 30 mL/min/1.73 m^2 미만이거나 혈중 칼륨 농도가 5 mEq/L 이상인 경우에는 약제 투약에 신중해야 한다. 알도스테론 길항제를 시작 또는 증량한 이후 1주, 4주째에 신장기능 및 칼륨 농도를 평가해야 하며 그 이후에도 정기적으로 검사하여 용량을 조절해야 한다. 혈청 칼륨이 5.5 mEq/L, 크레아티닌이 2.5 mg/dL(혹은 사구체여과율 예측치 <30 mL/min/1.73 m^2) 이상으로 상승한 경우에는 염류코르티코이드의 용량을 절반으로 감량 후 혈액검사를 추적하며, 혈청 칼륨 6.0 mEq/L, 크레아티닌 3.5 mg/dL(혹은 사구체여과율 예측치 <20 mL/min/1.73 m^2) 이상으로 상승한 경우에는 약제 중단 후 전문가와 상의가 필요하다.

표 1. 신장기능에 따른 염류코르티코이드 수용체 길항제의 처방 용량

약제	사구체여과율 예측치 >50 mL/min/1.73 m^2		사구체여과율 예측치 <30–49 mL/min/1.73 m^2	
	초기 용량	유지 용량	초기 용량	유지 용량
스피로놀락톤 (Spironolactone)	12.5–25 mg 1일 1회	25 mg 1일 1회, 혹은 2회 2회	12.5 mg 1일 혹은 2일 1회	12.5–25 mg 1일 1회
에플레레논 (Eplerenone)	25 mg 1일 1회	50 mg 1일 1회	25 mg 2일 1회	25 mg 1일 1회

표 2. 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 염류코르티코이드 수용체 길항제의 처방 가이드

목적
증상 완화, 심부전 입원율 감소, 생존율 증가
대상 및 처방 시기
1) 적응증 박출률 감소 심부전 환자 2) 금기증 염류코르티코이드 수용체 길항제에 대해 알려진 알레르기 반응이나 부작용이 있는 경우 3) 주의/전문가 상의 필요 • 고칼륨혈증(K^+ >5.0 mEq/L) • 신장기능 장애(크레아티닌 >2.5 mg/dL 또는 사구체여과율 예측치 <30 mL/min/1.73 m^2) • 주의할 약물 상호작용 칼륨보충제/칼륨보존이뇨제(아밀로라이드, 트리암테렌) 안지오텐신전환효소억제제/안지오텐신수용체차단제/레닌 억제제 비스테로이드항염증제 트리메토프림/트리메토프림-설파메톡사졸 고농도 칼륨 성분을 포함한 대체 저염 에플레레논: CYP3A4 억제제(케토코나졸, 이트라코나졸, 네파조돈, 텔리트로마이신, 클라리트로마이신, 리토나비어, 넬피나비어)
처방법
• 신장기능과 전해질(칼륨) 확인 • 저용량부터 시작 • 4-8주 이후 용량 증가 고려 • 약제 사용 및 용량 조절 후 1, 4주째 혈액검사 확인, 이후 8주, 12주, 6, 9, 12개월째, 그리고 1년 후부터는 4개월마다 혈액검사 확인 • 칼륨 >5.5 mEq/L, 크레아티닌 >2.5 mg/dL, 혹은 사구체여과율 예측치 <30 mL/min/1.73 m^2인 경우에 1/2 용량 감량 및 혈액검사 확인 • 칼륨 >6.0 mEq/L, 크레아티닌 >3.5 mg/dL, 혹은 사구체여과율 예측치 <20 mL/min/1.73 m^2인 경우 약제 중단 후 전문가와 상의
문제해결
• 고칼륨혈증(>6.0 mEq/L)의 유무 확인 • 디곡신을 복용 중인 심부전 환자에서는 칼륨수치가 높은 정상(high-normal)이 도움될 수 있음 • 칼륨 보존 이뇨제와 신독성 약제(비스테로이드항염증제)를 피하는 것이 중요 • 안지오텐신전환효소억제제 혹은 안지오텐신수용체차단제의 단일 약제에 병용하는 것보다 두 가지 약제를 포함한 세 가지 약제 병용 요법에서 부작용 위험이 높아지므로 세 가지 약제 병용은 권장하지 않음 • 스피로놀락톤은 남성에게 여성유방증 및 유방통증을 야기시킬 수 있음(에플레레논으로 대치)
환자교육
• 약제 사용 시 기대되는 효과를 설명: 증상 완화, 심부전으로 인한 입원율 및 사망률 감소를 목적으로 치료 • 약제 처방 수 주에서 수 개월 이내에 증상 호전이 보임 • 의사 처방 없이 임의적인 비스테로이드항염증제 사용을 피할 것 • 설사, 구토, 또는 발열과 발한을 동반한 감염이 생기면 전해질 이상이 발생할 수 있음을 알리고 의료진을 찾을 것을 설명

Chapter

12 나트륨-포도당 공동수송체2 (SGLT2) 억제제

핵심 권고사항

1. 당뇨병 동반유무와 관계없이 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 사망을 감소시키기 위해 나트륨-포도당 공동수송체2(SGLT2) 억제제(empagliflozin 또는 dapagliflozin) 투여를 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)

나트륨-포도당 공동수송체2(SGLT2) 억제제는 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 당뇨병 유무와 상관없이 심부전으로 인한 입원위험의 감소와 생존율 증가뿐만 아니라 삶의 질을 향상시킬 수 있다. 심박출률이 40% 이하인 심부전 환자를 대상으로 시행된 SGLT2 억제제에 대한 대규모 임상연구로는 다파글리플로진(dapagliflozin)을 이용한 DAPA-HF와 엠파글리플로진(empagliflozin)을 이용한 EMPEROR-Reduced 연구가 있다.

DAPA-HF 임상연구는 적정약물치료를 받는 보행 가능한 박출률 감소 심부전 환자에서 위약 대비 다파글리플로진이 사망률이나 유병률에 미치는 장기간의 치료효과에 대해 분석하였다.[7] 본 임상연구에 참여한 환자들은 뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 2-4단계로 적정약물치료를 받았음에도 불구하고 좌심실 박출률이 40% 이하인 환자들이다. 대상 환자들은 혈중 NT-proBNP가 상승되어 있고 eGFR이 30 mL/min/1.73 m^2 이상이었다. 다파글리플로진 치료는 일차 복합 종료점인 심부전 악화와 심혈관계 사망을 26% 감소시켰다. 추가적으로, 다파글리플로진은 전체 사망률을 감소시키고, 심부전 증상을 경감시키며, 신체활동과 삶의 질을 호전시켰다. 이러한 이득은 약물 투여를 시작한 초기에 나타났으며 절대위험도 감소는 매우 컸다. 생존이득은 당뇨병 유무나 당화혈색소 값의 변화에 따라 차이를 보이지 않았다.

EMPEROR-Reduced 임상연구에서는 적정약물치료에도 불구하고 NYHA 2-4단계의 증상이 있고, 좌심실 박출률이 40% 이하인 환자를 대상으로 엠파글리플로진 치료가 일차

복합 종료점인 심혈관계 사망과 심부전에 의한 입원을 25% 감소시켰다.[6] 이 임상연구는 eGFR >20 mL/min/1.73 m^2인 환자들을 포함하였는데, 일부 환자에서 eGFR의 감소가 더디게 진행하는 것을 확인하였으며 삶의 질 평가도 호전되었다.[57] EMPEROR-Reduced 연구에서는 심혈관계 사망이 유의하게 감소하지 않았지만, 최근 DAPA-HF와 EMPEROR-Reduced 연구를 메타분석한 결과에서 심혈관계 사망감소의 효과를 보였으며 연구 간 이질성을 보이지는 않았다.[10] 이러한 결과를 종합하여 이번 유럽심장학회 진료지침에서는 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 가장 높은 등급으로 권고되고 있는 안지오텐신전환효소억제제/안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(ARNI), 베타차단제 및 염류코르티코이드 수용체 길항제와 함께 SGLT2 억제제인 다파글리플로진과 엠파글리플로진을 당뇨병 유무와 상관없이 조기에 동시적으로 사용하도록 권고하고 있다. 특히 이뇨제와 병합요법은 울혈을 감소시키는 부가적인 효과를 제공하기 때문에 고리작용 이뇨제의 요구량을 감소시킬 수 있다.[58]

박출률 경도 감소 심부전과 박출률 보존 심부전 환자에서 SGLT2 억제제의 역할에 대해서는 Chapter 24, 25에 기술하였다.

SGLT2 억제제를 시작할 때 몇 가지 고려해야 할 사항이 있다. 우선 초기 신장기능을 평가하고 이를 정기적으로 모니터링해야 한다. 약물 복용 초기에 eGFR이 약간 감소하는 것으로 알려져 있으나, 가역적이므로 약물을 초기에 중단할 필요는 없으며, 오히려 장기적으로는 신장기능 보호효과가 있다고 보고되고 있다. 당뇨병 환자인 경우 혈당을 정기적으로 모니터링하고, 저혈당이 발생하는 경우에는 약물상호작용을 고려하여 SGLT2 억제제가 아닌 다른 당뇨약제를 변경해야 하며, 케톤산증의 위험요소를 찾아서 가능하면 교정하도록 한다. 이뇨제를 복용 중이거나 고령이나 취약한 환자에서는 체액상태를 정기적으로 모니터링해야 하며, 생식기의 진균감염 재발위험을 높일 수 있으므로 증상과 증후를 모니터링해야만 한다. 약제 사용 시 금기사항은 1) 이 약물에 알러지 반응이나 다른 부작용이 알려진 경우, 2) 임신 혹은 임신의 위험이 있거나 모유수유를 하는 경우, 3) eGFR <20 mL/min/1.73 m^2인 경우, 4) 저혈압 증상이 있거나 수축기 혈압이 95 mmHg 미만인 경우이다.

Chapter

13 이뇨제

핵심 권고사항

1. 체액 저류의 소견이 있는 심부전 환자에서 좌심실 수축기능 부전의 동반 여부와 관계없이 적정 체액량을 유지하기 위해 이뇨제를 사용해야 한다. (Class I, Level of Evidence B)

체액량을 평가하고 적절한 체액 균형을 유지하는 것은 수축기능 부전의 동반 여부와 관계없이 심부전 환자의 치료에서 필수적인 요소이다. 하지만 이뇨제가 심부전 환자의 예후를 개선시킬 수 있는가에 대해서는 무작위 임상연구가 많지 않아 제시할 수 있는 증거가 제한적이다. 적은 수의 환자를 대상으로 한 연구에서 이뇨제는 위약군과 비교하여 사망률을 줄이고, 증상의 악화에 의한 입원의 위험을 낮출 수 있었다.[60,61] 그러나 일련의 관찰연구에서 많은 용량의 이뇨제를 사용하는 것은 사망률의 증가와 관련된 예후 인자였으며 칼륨 보존 이뇨제가 아닌 경우는 부정맥에 의한 사망위험을 증가시켰다.[62] 그렇지만 관찰연구의 결과인 만큼 고용량의 이뇨제를 사용해야 할 임상적 조건들이 사망률의 증가와 관련되었을 가능성이 있다.

1. 이뇨제 사용의 일반적 원칙

심부전 환자의 초기 치료는 수분 및 염분 섭취의 제한과 더불어 이뇨제를 사용하며, 고리작용 이뇨제를 사용하는 것이 일반적이다. 우리나라에서 사용 가능한 고리작용 이뇨제는 푸로세미드, 토르세미드가 있으며 토르세미드는 작용시간이 오래 유지되는 서방형 제제가 있다.[63] 체액량 과다를 시사하는 대표적 소견은 폐 울혈, 말초부종, 경정맥압의 상승이며 위와 같은 소견을 보이는 심부전 환자에서 체액량의 조절과 증상의 완화를 위해서는 고리작용 이뇨제를 사용하는 것이 일반적이지만 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 등의 전해질 불균형을 유발할 수 있고 이는 부정맥에 의한 사망의 증가와 관련이 있을 수 있다. 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)는 레닌-안지오텐신-알

도스테론 길항작용으로 박출률 감소 심부전 환자의 생존율을 개선하는 효과가 있지만 고리작용 이뇨제와 같이 사용함으로써 저칼륨혈증의 발생을 억제하는 효과를 기대할 수도 있다.

2. 이뇨제의 선택

심부전 환자에서 과도한 체내 수분을 제거하기 위해서는 고리작용 이뇨제를 선택하는 것이 일반적이다. 티아지드계 이뇨제에 의한 염분 배설 효과는 이론적으로는 1주일 이내에 사라지게 되며 이후에는 혈관저항 감소에 의한 혈압 조절 효과가 나타나게 된다. 따라서 체액량 조절 목적으로는 고리작용 이뇨제를 사용하는 것이 적절하다. 티아지드계 이뇨제를 고리작용 이뇨제와 병합하여 사용할 경우 원위세뇨관에서 염분 재흡수를 억제함으로써(sequential blocking) 고리작용 이뇨제만으로는 이뇨효과가 불충분한 환자에서 보다 효과적인 이뇨효과를 얻을 수도 있다. 하지만 신장기능 저하의 위험이 있어 병합요법을 장기간 사용하는 것은 권장되지 않으며 병합투여 중에는 신장기능을 자주 확인하는 것이 필요하다.[63,64]

일반적으로 푸로세미드가 가장 많이 쓰이는 고리작용 이뇨제이지만 푸로세미드의 체내 이용률은 50% 정도이며 환자 개인별 차이와 환자의 상태에 따른 차이가 매우 심하고 특히 부종이 있는 경우는 체내 이용률이 10%에 미치지 못하는 경우도 있다. 따라서 투여한 용량과 나타나는 효과의 상관관계가 일정하지 않아 반응이 예상에 미치지 못하는 경우 용량을 증량하거나 정맥주사로 전환하는 방법을 고려해야 한다.[63] 반면에 토르세미드는 푸로세미드에 비해 높고 안정적인 체내 이용률을 보이며 작용시간이 길다.[65] 만성 심부전 환자 234명을 대상으로 한 비맹검 무작위 임상연구에 의하면 푸로세미드 투여군(평균 투여량 136 mg)에 비해 토르세미드 투여군(평균 투여량 72 mg)에서 심부전에 의한 재입원율이 유의하게 낮았다.[66] 또한 1,377명의 심부전 환자를 대상으로 한 관찰연구에서 토르세미드 10 mg 투여군이 푸로세미드 40 mg 투여군에 비해 유의하게 낮은 사망률을 보였다(2.2% 대 4.4%).[67] 푸로세미드로 기대한 정도의 이뇨효과를 보이지 않는 환자에서 토르세미드로 변경하는 것을 고려할 수 있으며, 토르세미드가 푸로세미드에 비해 가격이 비싸기는 하지만 재입원을 줄일 수 있다면 좀 더 경제적인 치료법이 될 수도 있다.

3. 이뇨제의 용량

고리작용 이뇨제는 사구체에서 신세뇨관으로 배설이 되어 신세뇨관의 내강 안에서 일정 수준의 역치를 넘어서야 비로소 이뇨작용을 나타내며, 역치에 미치지 못하는 낮은 용량에서는 효과가 없다. 따라서 초기 용량에 반응을 보이지 않는 경우, 체내 이용률이 50% 정도임을 감안하여 두 배의 용량을 투여하는 것이 같은 용량을 두 번 투여하는 것보다 효과적이다. 또한, 일정 수준까지는 용량을 증량하였을 때 이뇨 효과가 더 증가하는 용량 의존적 효과를 보이지만 최대 이뇨 효과를 보이는 농도에 도달한 이후에는 이뇨 효과가 더 이상 증가하지 않는다.[68]

푸로세미드의 경우 초기 용량은 20–40 mg

을 하루 1–2회 투여하며 토르세미드는 10–20 mg을 하루 한 번 투여한다. 푸로세미드는 통상적으로 최대 투여량은 240 mg을 넘지 않으며 신장기능 저하로 인해 최대 용량을 사용하여도 소변의 배출이 충분하지 않아 체액량이 조절되지 않는 경우 한외여과(ultrafiltration)를 시행하는 것이 일반적이다.

4. 이뇨제 사용과 관련된 주의사항

이뇨제를 사용하면서 가장 주의를 기울여야 할 문제는 환자의 체액 균형 상태를 잘 평가하는 것이다. 울혈 상태를 개선하는 것도 중요하지만 지나친 이뇨 효과로 인해 체액 부족 상태가 되는 경우 저박출 상태를 초래할 수 있으며, 저혈압, 신장기능 악화와 같은 문제가 나타날 수 있다. 과도한 이뇨가 일어난 경우 요소(urea)의 재흡수가 늘어나게 되어 크레아티닌에 비해 혈액요소질소(BUN)의 증가가 더 뚜렷하므로 BUN/Cr의 비가 20 이상으로 상승하는 경우 체액량의 부족을 의심해야 한다. 사구체여과가 일어나는 기본적인 동력은 사구체 전과 후의 압력차에 의한 것이며 심장기능 저하가 심한 환자의 경우 중심정맥압의 상승으로 인해 사구체여과가 감소하였다가 이뇨가 일어나면서 중심정맥압이 낮아지고 사구체여과율이 증가하면서 신장기능이 호전되는 양상을 보일 수 있다.

이뇨제의 사용과 관련하여 좀 더 흔히 나타나는 문제는 저칼륨혈증, 저마그네슘증, 저나트륨혈증과 같은 전해질 불균형이며 저칼륨혈증이 가장 흔히 나타난다. 따라서 이뇨제를 사용하기 전부터 칼륨 ≤3.5 mEq/L의 저칼륨혈증을 보이는 환자에서는 주의해서 사용해야 하며 칼륨 보존 이뇨제를 같이 사용하거나 칼륨 보충을 같이 시행한다. 또한 혈중 크레아티닌 >2.5 mg/dL 또는 사구체여과율 예측치 <30 mL/min/1.73 m^2의 환자에서는 신장기능이 더 나빠질 수 있으므로 주의를 기울여야 한다. 특히 알도스테론 길항제의 경우 신장기능이 저하된 환자에서는 고칼륨혈증을 유발할 위험이 높으므로 가급적 사용하지 않는 것이 좋다.

5. 이뇨 효과가 불충분한 환자의 치료

고용량의 경구 이뇨제를 투여하여도 폐울혈이나 부종이 개선되지 않는 경우가 드물지 않다. 이러한 환자들은 우선, 염분과 수분의 섭취량을 정확하게 파악하여 염분 섭취를 철저하게 제한하는 것이 필요하며, 비스테로이드항염증제(NSAID)와 같은 약물을 다른 곳에서 처방받아 복용하거나 통증 치료 목적으로 효과가 오래 유지되는 부신피질호르몬 제제를 투여받은 경우가 있을 수 있으므로 병력을 자세히 확인하는 것이 중요하다. 부종이 심한 환자의 경우 푸로세미드는 장에서의 흡수가 충분하지 않을 수 있으므로 단기간 정맥주사로 투여하거나 토르세미드로 교체하는 것을 고려할 수 있다. 앞서 언급한 바와 같이 고리작용 이뇨제에 대한 저항성을 보이는 경우, 원위세뇨관에서의 염분 재흡수를 억제하기 위해 티아지드계 이뇨제를 단기간 병합하는 것을 고려할 수 있다.[69] 위와 같은 방법으로 조절되지 않는 경우 한외여과와 같은 물리적인 방법을 사용할 수 있다.

표 1. 심부전 환자에서 사용하는 경구 이뇨제

이뇨제	초기 용량	통상적 유지 용량	최대 용량	작용시간
고리작용 이뇨제				
푸로세미드	20–40 mg 1–2회	40–240 mg	600 mg	6–8시간
토르세미드	10–20 mg 1회	10–20 mg	200 mg	12–16시간
티아지드계 이뇨제				
하이드로클로로티아지드	25 mg 1–2회	12.5–100 mg	200 mg	6–12시간
클로르탈리돈	12.5–25.0 mg 1회	25–100 mg	100 mg	24–72시간
인다파미드	2.5 mg 1회	2.5–5 mg	5 mg	36시간
메톨라존	2.5 mg 1회	2.5–10 mg	20 mg	12–24시간
칼륨 보존 이뇨제*				
스피로놀락톤	12.5–25 mg 1회	12.5–50 mg	50 mg	1–3시간
아밀로라이드	5 mg 1회	5–10 mg	20 mg	24시간
병합요법(고리작용 이뇨제에 추가)				
메톨라존	2.5–10 mg 1회			
하이드로클로로티아지드	25–100 mg 1–2회			

* 혈중 칼륨 농도의 관찰이 필요하다.

표 2. 심부전 환자에서 이뇨제의 처방 가이드

목적
울혈 증상이나 징후가 동반된 환자에서 호흡곤란과 부종을 개선
대상 및 처방시기
1) 적응증 • 좌심실 박출률과 상관없이, 울혈 증상이나 징후가 동반된 모든 환자 • 좌심실 박출률 감소 심부전에서 안지오텐신전환효소억제제(안지오텐신수용체차단제), 베타차단제, 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)와 함께 사용해야 함 • 용량은 환자의 체액 정도에 따라 증감; 환자는 필요에 따라 이뇨제 용량을 조정하도록 교육받고 훈련될 수 있음 2) 주의점 • 심한 저칼륨혈증(칼륨 ≤3.5 mEq/L) – 이뇨제에 의해 악화 가능 • 신부전(크레아티닌 >2.5 mg/dL 혹은 사구체여과율 예측치 <30 mL/min/1.73 m^2) – 이뇨제에 의해 악화 가능 또는 이뇨제 반응 감소(특히, 티아지드계 이뇨제) • 증상이 있거나 증상이 없지만 심한 저혈압(수축기 <90 mmHg) – 이뇨제에 의한 체액 부족으로 악화 가능 3) 약물 상호작용 • 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제 또는 레닌 억제제와 병용 – 저혈압의 위험(일반적으로 문제되지 않음)

표 2. (계속)

처방법
• 신장기능, 전해질 확인 • 저용량부터 시작 • 울혈의 증상, 징후, 혈압, 신장기능에 따라 용량 조절 • 약제 시작 후 또는 용량 증량 시 1-2주 후 일반화학검사(요소, 크레아티닌, 칼륨) 확인 • 심부전 전문간호사가 환자 교육 및 추적관찰, 검사 결과 확인, 그리고 용량 증량 등을 도울 수도 있음
환자교육
• 약제 사용 시 기대되는 효과를 설명 • 약제 처방 후 수 일 이내에 증상 호전이 보임 • 갈증이 있을 경우 과도한 저장성 수액 섭취를 피하도록 설명, 어지럼증/증상이 있는 저혈압의 발생을 알리도록 설명 • 비스테로이드항염증제를 복용하지 말도록 조언 - 이뇨제 저항성과 신부전 발생 가능 • 증상, 징후, 체중 변화에 따라 용량 조절을 하도록 훈련받을 수 있음 • 체액 부족인 경우(설사/구토, 과도한 발한) 용량을 줄일 필요가 있음
문제 해결
증상이 없는 저혈압 • 울혈이 없다면 이뇨제 용량을 줄일 수 있음 증상이 있는 저혈압 • 울혈이 없다면 이뇨제 용량을 줄임 • 칼슘통로차단제, 나이트레이트, 다른 혈관 확장제의 중단을 고려 저칼륨혈증 • 안지오텐신전환효소억제제의 용량을 늘림 • 알도스테론 길항제를 추가 • 칼륨, 마그네슘 보충 저나트륨혈증 • 티아지드를 사용하고 있다면 고리작용계 이뇨제로 변경 • 울혈의 소견이 심하지 않으면 이뇨제를 감량하거나 중단 • 울혈의 소견이 뚜렷하다면 수분섭취 제한 • 바소프레신 길항제 사용을 고려 고요산혈증 • 티아지드 계열 이뇨제는 중단 • 증상을 동반한 통풍 발생 시 콜히친, 진통제 사용 • 예방적 알로푸리놀, febuxostat 사용 고려 이뇨효과가 불충분한 경우 • 복약 여부, 수분(염분) 섭취량을 확인 • 푸로세미드를 토르세미드로 교체 • 알도스테론 길항제를 추가하거나 증량 • 티아지드나 메톨라존을 병합 • 한외여과(ultrafiltration) • 이뇨제 복용횟수를 늘리거나 정맥주사 신장기능의 악화 • 체액 부족 상태인지 확인 • 신장독성이 있는 약물을 사용 중인지 확인(비스테로이드항염증제) • 알도스테론 길항제 중단 • 안지오텐신전환효소억제제 감량 고려

Chapter

14 바소프레신 V2 수용체 길항제 (Tolvaptan)

핵심 권고사항

1. 다른 치료에 불응하는 저나트륨혈증을 동반한 용적 과부하 상태의 심부전 환자에서 바소프레신 V2 수용체 길항제(tolvaptan) 사용을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence B)

저나트륨혈증은 인지장애를 일으켜 주의력을 감소시켜 쉽게 넘어지게 할 수 있으며 심한 경우(혈중 나트륨 농도 125 mEq/L 미만) 의식소실을 유발할 수 있다.[70] 용적과부하에 동반된 저나트륨혈증에서 바소프레신 V2 수용체 길항제는 인지기능을 유의하게 향상시키는 것으로 보고되었다.[70]

저나트륨혈증에서는 항이뇨호르몬분비이상증후군(SIADH)이나 갑상선기능저하증, 저알도스테론증과 같은 다른 원인이 없는지 확인하는 것이 중요하며, 그렇지 않은 경우 수분 섭취를 제한(하루 800–1,000 mL)하거나 안지오텐신II를 억제하는 약물을 사용할 수 있다. 바소프레신 V2 수용체 길항제(예: 톨밥탄, tolvaptan)는 용적과부하가 동반된 저나트륨혈증에서 혈중 나트륨 농도를 증가시킬 수 있으나,[70,71] 심부전 환자에서 장기 사용이 생존율을 개선시키지는 못하였다.[72,73] 현재 국내에는 톨밥탄이라는 바소프레신 V2 수용체 길항제가 있으며, 심부전 환자에서 기존의 치료로 교정되지 않는 저나트륨혈증이 있는 경우 사용을 고려할 수 있다. 하지만, 장기적인 효과나 안전성은 아직 확립되어 있지 않다.

국내에서 시행한 연구 결과에 따르면 톨밥탄의 조기 투여가 저나트륨혈증을 교정하는데 있어 기존 치료에 비해 효과적이었다. 세부 분석에서 심부전에 의한 용적과부하 저나트륨혈증은 정상용적 SIADH에 의한 저나트륨혈증보다 톨밥탄에 대한 반응이 상대적으로 떨어지고 정상나트륨혈증을 유지하는데 보다 높은 유지 용량이 필요하였다.[74]

바소프레신 V2 수용체 길항제는 기존 이뇨제와는 전혀 다른 작용 기전을 갖기 때문에 이뇨제 저항성 심부전 환자에서 그 유용성을 기대해 볼 수 있다. 한편 이뇨제에 저항성을 갖는 용적 과부하 저나트륨혈증에 대한 치료로 경정맥 고장성 식염수(3% saline)+고용량의 furosemide 혼합 주입치료가 혈중 나트륨 수치를 올리고 이뇨 효과를 촉진시킬 수 있다는 소규모 연구 결과들이 발표되고 있다.[75,76]

Chapter

15 이바브라딘(Ivabradine)

핵심 권고사항

1. 좌심실 박출률이 35% 이하이고, 안정시 맥박수가 분당 70회 이상인 동율동의 심부전 환자에서, 베타차단제, 안지오텐신전환효소억제제(또는 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제[ARNI]) 및 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)를 사용함에도 불구하고 심부전 증상이 지속될 경우 심부전으로 인한 입원 및 심혈관계 사망 위험을 줄이기 위해 이바브라딘(ivabradine)을 사용하는 것은 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)
2. 좌심실 박출률이 35% 이하이고, 안정시 맥박수가 분당 70회 이상인 동율동의 심부전 환자에서, 베타차단제를 사용할 수 없는 경우 심부전으로 인한 입원 및 심혈관계 사망 위험을 줄이기 위해 이바브라딘을 사용하는 것은 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence C)

이바브라딘(ivabradine)은 동결절의 If channel을 억제하여 맥박수를 낮추는 작용을 하므로 동율동인 환자에게만 효과적이다. 박출률 감소 심부전 환자를 대상으로 이바브라딘의 효과를 평가한 SHIFT 연구에서, 좌심실 박출률이 35% 이하, 맥박수가 분당 70회 이상인 동율동의 심부전 환자에서 베타차단제, 안지오텐신전환효소억제제 및 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)를 포함한 표준 심부전 약물치료에도 증상이 지속되는 경우 이바브라딘은 심혈관계 사망 및 심부전으로 인한 입원을 유의하게 감소시켰다.[77,78] 따라서 좌심실 박출률 35% 이하, 맥박수 분당 70회 이상, 표준 심부전 약물치료에도 증상이 지속되는 동율동의 심부전 환자에서 이바브라딘 사용이 고려되어야 한다. 다만 유럽 의약청(EMA)은 SHIFT 연구의 후향적 하위그룹 분석에서 좌심실 박출률이 35% 이하, 맥박수가 분당 75회 이상인 동율동의 심부전 환자에서 이바브라딘을 사용하여 사망률 감소가 명확했던 데이터를 근거로, 안정시 맥박수가 분당 75회 이상인 환자에서 이바브라딘의 사용을 승인했다.[79] 한편, 베타차단제를 사용할 수 없는 환자에서 이바브라딘이 베타차단제를 대체할 수 있는가에 대한

무작위 임상연구 결과는 아직 없지만 SHIFT 연구에서 베타차단제를 사용할 수 없었던 약 10%의 환자를 분석한 결과 이바브라딘이 위약에 비해 심혈관계 사망 및 심부전으로 인한 입원을 유의하게 감소시켰다.[78] 따라서 좌심실 박출률 35% 이하, 맥박수 분당 70회 이상인 동율동의 심부전 환자에서 베타차단제를 사용할 수 없는 경우 이바브라딘 사용을 고려할 수 있다. 물론 이바브라딘의 사용을 고려하기 전에 베타차단제를 가이드라인이 권장하는 최대 허용 용량까지 증량하기 위해 최선의 노력을 기울여야 하겠다.

표 1. 박출률 감소 심부전 환자에서 이바브라딘 사용 지침

적응증	좌심실 박출률이 35% 이하, 맥박수가 분당 70회 이상인 동율동의 심부전 환자에서 표준 심부전 약물치료에도 증상이 지속되는 경우
금기증	• 심인성 쇼크, 급성심근경색증/불안정 협심증, 중증의 저혈압 환자 • 심방세동 • 중증의 간장애 또는 신장애(크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만) 환자 • 임부 및 수유부 • 이 약의 성분에 대해 과민증이 있는 환자
사용 주의	• 중증[뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 IV] 또는 최근 4주 이내 급성 악화를 경험한 심부전 환자 • 분당 50회 미만의 심박수 • 중등도의 간장애 환자 • 만성 망막질환 • 서맥 악화 위험을 높이는 동반 약제 사용시: digoxin, amiodarone, verapamil, diltiazem
용법/용량	• 초회 용량 1회 5 mg, 1일 2회 • 치료 시작 2주 후 안정시 심박수가 지속적으로 분당 60회를 초과하는 경우 1일 2회, 1회 7.5 mg까지 증량 고려 • 안정시 심박수가 지속적으로 분당 50회 미만으로 감소하거나 서맥 증상이 나타나는 경우 1일 2회, 1회 2.5 mg으로 감량 • 75세 이상의 고령자에서는 초기 투여시 저용량(1일 2회, 1회 2.5 mg) 투여 고려 • 분당 50회 미만의 심박수 또는 서맥 증상이 지속되는 경우 투여 중단

Chapter

16 디곡신

핵심 권고사항

1. 심방세동이 동반된 박출률 감소 심부전 환자에서 베타차단제를 사용해도 맥박조절이 잘 되지 않거나, 베타차단제 사용이 금기인 경우, 맥박 조절을 위해 디곡신 사용이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)
2. 레닌-안지오텐신-알도스테론계 차단제, 베타차단제, 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제) 사용에도 증상이 있는 박출률 감소 심부전 환자에서 재입원율을 낮추기 위해 디곡신을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence B)

1. 디곡신의 작용기전과 임상 시험 결과

디곡신의 가장 기본적인 작용은 근소포체(sarcoplasmic reticulum)의 Na/K 펌프를 차단하여 세포내 나트륨 농도가 감소함에 따라 연쇄적으로 칼슘의 세포내 농도 증가를 일으키는 것이다. 또한 미주구심신경(vagal afferent nerve)의 Na/K ATPase를 감작시켜 부교감신경을 항진시키고, 혈중 노에피네프린을 감소시켜 교감신경을 억제한다. 결국 심박수가 감소하고 종합적으로 심박출량이 증가하는 방향으로 작용하게 된다. 디곡신은 신장 세뇨관 세포막에도 작용함으로서 나트륨의 재흡수를 저해하는 작용도 있다고 알려져 있다.[80]

박출률 감소 심부전 환자에서 디곡신은 이뇨제와 더불어 매우 오래전부터 고전적인 치료제로 사용되어 왔다. 그러나 심부전의 병태생리에 대한 이해가 깊어지고 특히 레닌-안지오텐신-알도스테론계 차단제가 보편적으로 사용되면서부터 디곡신의 임상적 효용성에 대한 많은 논란이 있었으나 이에 대한 임상연구는 충분히 진행되지 못하였다. 디곡신을 1-3개월 동안 투여한 소규모 무작위 임상연구 결과들을 종합해 보면 환자의 삶의 질이나 증상 개선, 운동능력의 호전이 일관되게 확인되었지만[81-85] 이는 레닌-안지오텐신-알도스테론계 차단제와 베타차단제,

염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)를 포함하는 현재와 같은 표준적인 진료지침 이전에 진행된 연구이어서 임상적인 적용에 제한이 따른다. 디곡신에 대한 대규모 무작위 대조군 임상연구로는 1997년 발표된 DIG 연구가 유일한데, 좌심실 박출률 ≤45%, 뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 II-IV 심부전 환자 6,800여 명을 디곡신 투여군과 대조군으로 나누어 평균 3년 정도 추적관찰하였을 때 생존율에서는 차이가 없었으나 재입원율, 특히 심부전 악화에 따른 재입원율에서 유의한 개선 효과를 입증하였다.[86] 다른 소규모 무작위 임상연구에 대한 메타분석을 하였을 때도 비슷한 결론을 얻을 수 있었다.[87] 다만 분석에 이용된 연구들은 대부분 관찰연구이거나, 후향적 분석 연구들로 해석에는 주의가 필요하다. 2015년 발표된 디곡신에 대한 메타분석에 따르면, 디곡신 사용시 사망률이 높아진다고 보고된 연구일수록 해당군의 환자가 더 많은 위험인자를 가지고 있었다(고령, 당뇨병 등).[88] DIG 연구 당시에는 약 44%의 환자가 기존 약제를 복용한 채로 무작위 배정되었는데, 휴약기간(washout period)을 반드시 가지는 최근의 무작위 대조군 임상 시험과는 방법이 많이 달랐다. 이를 무작위 임상시험과 동일 기준 디곡신/위약 투약군으로 새로 분석했을 때, 사망률은 동등했으며, 심부전 재입원율은 30% 가까이 줄어든다는 것을 알 수 있었다. 현재까지의 디곡신 관련 연구들에서 디곡신 사용시 사망률이 높게 나왔던 것은 다소 처방 비뚤림(bias)이 있었다고 해석할 수 있다.

심방세동을 동반한 박출률 감소 심부전 환자에서 디곡신 사용에 대한 무작위 배정 임상시험 결과는 아직 없다. 메타분석 결과를 보면 디곡신 사용이 사망률을 높이는 것처럼 보이지만, 앞서와 같이 관찰연구 자체의 교란요소(confounding factor)가 반영된 것이라는 해석이 지배적이다. 현재까지 연구 결과를 토대로 디곡신은 심방세동이 동반된 박출률 감소 심부전 환자에서 베타차단제를 사용해도 맥박조절이 잘 되지 않거나, 베타차단제 사용이 금기인 경우, 맥박 조절을 위해 베타차단제의 대체제로 사용을 고려할 수 있다.[88-90]

2. 디곡신의 치료와 주의점

박출률 감소 심부전 환자에서 디곡신을 고용량으로 투여하거나 높은 혈중 농도를 유지하는 경우, 디곡신을 저용량으로 투여하나 낮은 혈중 농도를 유지하는 경우에 비하여 추가적인 임상적 이득 없이 부작용만 더 증가하는 것으로 알려져 있다.[91,92] 디곡신 투여 시에는 저용량이나 2일 1회로 시작하여 0.125 mg 1일 1회나 0.25 mg 1일 1회로 유지하는 것이 일반적이며 독성에 의한 부작용 발생에 주의를 기울여야 한다. 디곡신 독성의 대표적인 증상으로는 소화기계 증상(식욕 부진, 오심, 구토)과 신경계 증상(시각장애, 지남력 장애, 착란)을 들 수 있으며 치명적인 부정맥도 발생할 수 있고 이러한 디곡신 독성은 특히 고령(> 70세)이나, 신부전이 동반된 경우, 체중이 작거나 전해질 이상이 동반된 경우, 디곡신 대사에 영향을 줄 수 있는 약제(마크롤라이드계 항생제, 이트라코나졸, 사이클로스포린, 아미오다론, 퀴니딘 등)를 함께

복용하는 경우에 잘 발생하는 것으로 알려져 있다. 최근의 전문가 권고는 증상이 있는 박출률 감소 심부전에서 가이드라인 권고 약제 사용이 어렵거나 심방세동이 동반되어 맥박이 조절되지 않을 때, 혈중농도 0.5–0.9 ng/mL 정도로 유지되도록 유의하여 사용하는 것이다.[93] 다만, 디곡신 혈중 농도 측정만으로는 이로 인한 독성 발현을 예측하거나 배제할 수는 없다.[94,95]

Chapter

17 베리시구앗(Vericiguat)

핵심 권고사항

1. 안지오텐신전환효소억제제[또는 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(ARNI)], 베타차단제, 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)를 사용하였음에도 불구하고, 심부전 악화를 경험한 좌심실 박출률 45% 미만 심부전 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망률 또는 심부전 재입원을 감소시키기 위해 베리시구앗(vericiguat) 사용은 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)

Vericiguat은 soluble guanylate cyclase receptor stimulator로, cyclic guanosine monophosphate (cGMP) 생성을 늘리고, nitric oxide (NO) 민감도를 회복시켜 주는 약제이다. 2020년 발표된 Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (VICTORIA) 연구에 따르면, 심부전 악화를 경험한 좌심실 박출률 45% 미만 심부전 환자에서 vericiguat 치료는 심혈관질환으로 인한 사망률 또는 심부전 재입원율을 감소(35.5% vs. 38.5%, hazard ratio, 0.90; 95% CI, 0.82 to 0.98; p=0.02)시킨다고 한다.[96] 이 연구에서 vericiguat 치료는 모든 원인으로 인한 사망률 또는 심부전 재입원율을 감소(37.9% vs. 40.9%, hazard ratio, 0.90; 95% CI, 0.83 to 0.98; p=0.02)시킬 수 있었으나, 심혈관질환으로 인한 사망률 감소(16.4% vs. 17.5%, hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.81 to 1.06)와 심부전 재입원율 감소(27.4% vs. 29.6%, hazard ratio, 0.90; 95% CI, 0.81 to 1.00) 각각을 나누어 분석 시에는 통계적 유의성을 보여주지 못하였다. 이러한 점을 고려하여 2021년 유럽심장학회 심부전 진료지침에서는 Class IIb, Level of Evidence B로 권고하고 있으나,[31] VICTORIA 연구에 한국인이 등록되어 한국인 임상 데이터를 갖고 있는 점, 2021년 1월 미국 FDA, 2021년 7월 EU EC, 2021년 11월 식약처에서 모두 사용 허가를 받은 점, 고위험군 심부전 환자에서 연간 절대 위험 감소율 4.2%를 보여준 점을 고려하여 기존 심부전 약물치료를 충분히 받았음에도 불구하고 심부전 악화를 경험한 환자에서 Class IIa로 vericiguat 사용은 도움이 될 수 있다.

Chapter

18 오메캠티브(Omecamtiv mercabil)

핵심 권고사항

1. 오메캠티브(omecamtiv mecarbil)는 박출률 감소 심부전 환자에서 심혈관계 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험을 낮추기 위해 사용을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence B)

심부전의 치료 약제로, 심근 수축기능을 향상시키는 경구용 강심제인 Omecamtiv mecarbil이 개발되었다. Omecamtiv mercabil은 cardiac myosin activator로, 심근 내에 칼슘과 산소 소비를 증가시키지 않고, actin-myosin interaction을 최대화하여 심근의 효율을 향상시키는 약제이다. Cardiac myosin에 선택적으로 결합하여 myosin이 actin과 강하게 결합할 수 있는 상태로 변환시키고, 이를 통해서 더 많은 myosin이 power stroke 과정에 참여하게 하여 심근수축력을 증가시킨다. COSMIC-HF 연구에서, Omecamtiv mercabil의 사용은 박출률 감소 심부전 환자에서 심박출량을 증가시키고, 수축기말 이완기말 좌심실 용적을 감소시킬 수 있었다.[97] 또한, GALACTIC-HF 연구는 박출률 감소 심부전 환자에게 표준적인 심부전 치료에 더하여 Omecamtiv mecarbil을 추가하였을 때 심혈관계 사망과 심부전 사건을 조사하였다. 본 임상연구에 참여한 환자들은 최근 심부전 악화 사건이 있는 뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 2-4단계 환자들로, 좌심실 박출률이 35% 이하였다. 총 8,256명의 환자들을 등재하여 분석한 결과, 표준적 심부전 치료에 더하여 Omecamtiv mecarbil을 추가하였을 때 일차 종말점인 심혈관계 사망과 심부전 이벤트를 8% 감소시킬 수 있었다.[98] 이후의 후속 연구에서, 좌심실 박출률이 낮을수록 Omecamtiv mecarbil의 일차 종말점 발생 감소 효과가 증가하고,[99] 특히 중증의 심부전 환자(NYHA 3, 4이고, 좌심실 박출률 30% 이하이면서 6개월 이내의 심부전 관련 입원 병력이 있는 환자)에게 Omecamtiv mecarbil이 심혈관계 사망과 심부전 사건을 유의하게 더 호전시킬 수 있음을 밝혔다.[100]

기존의 강심제와 달리, 박출률 감소 심부전 환자의 예후를 개선시켰다는 점은 주목할만한 결과이지만, 심부전 환자의 표준치료로 추가될 수 있을지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

Chapter

19 항응고제, 항혈소판제

핵심 권고사항

1. CHA_2DS_2-VASc 점수 시스템이 업데이트되었다: 혈관질환의 경우 기존의 심근경색증 병력, 말초혈관 질환, 복잡한 대동맥의 동맥경화반 외 관상동맥조영술로 확인된 유의한 협착이 동반된 허혈성 심장병을 추가되었고, 심부전의 경우 좌심실 박출률과 무관하게 최근의 비대상성 심부전 환자(박출률 감소 심부전 혹은 박출률 보존 심부전), 혹은 심장영상으로 중등도 이상의 좌심실 박출률 감소된 환자, 혹은 비후성 심근병증으로 정의하였다. (Class I, Level of Evidence C)
2. 심방세동, 심부전, 뇌졸중 위험 중등도가 높은 환자에게(남성: CHA_2DS_2-VASc ≥2, 여성 CH_2D_2-VASc ≥3) 장기적인 경구 항응고제 사용을 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
3. 항응고제 사용이 필요한 심부전 환자는 비타민K 길항제(와파린)보다는 새로운 경구 항응고제(다비가트란, 리바록사반, 아픽사반, 또는 에독사반)의 사용을 권고하고, 중등도 이상의 승모판막 협착증이 있거나 기계판막의 경우 비타민K 길항제(와파린)를 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
4. 심방세동을 동반한 뇌졸중 위험 중등도가 높은 환자에게(남성: CHA_2DS_2-VASc ≥1, 여성 CHA_2DS_2-VASc ≥2) 뇌졸중 예방을 위해 장기적인 경구 항응고제 사용이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)
5. 항응고제를 복용 중인 심방세동 환자가 관상동맥중재술을 받은 경우 출혈의 위험을 줄이기 위해 아스피린은 시술 1-4주 후에 중단하고, P2Y12 억제제를 새로운 경구 항응고제(리바록사반, 다비가트란, 아픽사반, 또는 에독사반) 혹은 비타민K 길항제(와파린)와 함께 유지하도록 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)
6. 항응고제를 복용 중인 심방세동 환자가 관상동맥중재술 후 이중 항혈소판제, 혹은 P2Y12 억제제 단독치료 받는 경우 비타민K 길항제(와파린)보다 새로운 경구 항응고제를 선택하는 것이 출혈의 위험을 줄이기 위해 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)
7. 심부전 환자에서 심방세동, 혈전-색전 사건의 병력, 심장 내 혈전이 없는 경우에는 항응고제 투여가 추천되지 않는다. (Class III, Level of Evidence B)

심방세동과 심부전은 흔히 공존한다. 심방세동이 심부전을 유발하기도 하고, 심부전이 심방세동을 유발하기도 하는데, 심장의 구조적 재형성(remodeling), 신경호르몬의 활성화, 빈맥과 관련된 좌심실 부전 등이 그 원인으로 생각된다. 심방세동으로 인해 심부전이 유발되는 경우 다른 원인에 의한 심부전 발생의 경우보다 좋은 예후를 보이지만, 만성 심부전 환자에서 심방세동이 발생하면 좋지 않은 예후와 연관되고, 뇌졸중과 사망률의 위험이 높아진다. 심방세동은 대표적인 혈전-색전 사건의 위험인자로서 심부전 환자에서 혈전-색전 사건의 유병률은 13-27%에 이른다.[101] 심방세동과 관련된 최근 진료지침에서는 뇌졸중을 포함한 혈전-색전 사건의 위험도를 동반하는 위험인자의 개수에 따라 CHA_2DS_2-VASc 공식으로 점수화하고 있다.[102,103] 즉 '심부전, 고혈압, 75세 이상의 연령, 당뇨병, 과거의 뇌졸중/일과성 허혈성 발작 병력, 혈관질환(심근경색증 병력, 말초혈관 질환, 관상동맥조영술로 확인된 유의한 협착이 동반된 허혈성 심장병, 복잡한 대동맥의 동맥경화반), 연령 65-74세, 성별(여성)'과 같은 위험인자 중 '연령 75세 이상'과 '과거의 뇌졸중/일과성 허혈성 발작 병력'에는 2점, 나머지 위험인자들에는 각 1점을 부여함으로써 심방세동 환자에서의 혈전-색전 사건의 위험도를 점수화하여 항응고제의 필요성을 평가한다. 이때, 심부전은 그 자체가 CHA_2DS_2-VASc 점수 1점에 해당하는데, 심방세동을 동반한 심부전 환자로서 기타 혈전의 위험인자(고혈압, 연령 65세 이상, 당뇨병, 뇌졸중 또는 일과성 허혈성 발작, 혈관질환, 여성)를 한 가지 이상 가지고 있다면 CHA_2DS_2-VASc 점수는 2점 이상, 심부전 외 기타 위험인자가 전혀 없다면 그대로 1점이 된다. 새로운 경구 항응고제는 기존의 비타민K 길항제 항응고제(와파린)와 비교하여 효능과 안전성 측면에서 조금씩 다른 면이 있지만, 대체로 와파린에 비해 우수하거나 열등하지 않은 결과를 보였다.[104-111] 이에 2012년 유럽 심방세동 진료지침에서는 항응고제가 필요한 CHA_2DS_2-VASc 2점 이상일 때 Class I (Level of Evidence A), 1점일 때 Class IIa (Level of Evidence A)로 새로운 경구 항응고제를 권고하고, 차선으로 와파린을 명시하였다.[102] 2014년 미국 심방세동 진료지침에서는 CHA_2DS_2-VASc 2점 이상의 환자에서 Class I (Level of Evidence B)으로 항응고제 투여를 권고하고, 1점의 환자에서는 Class IIb (Level of Evidence C)로 항응고 치료를 하지 않거나 혹은 아스피린이나 경구 항응고제의 사용을 고려할 수 있는 것으로 기술하였다.[103] 2020년 발표된 유럽 심방세동진료지침은 뇌졸중의 위험을 좀 더 세밀하게 반영하기 위하여 CHA_2DS_2-VASc의 정의를 일부 업데이트하였다. 혈관질환의 경우 허혈성 뇌졸중 위험이 상대적으로 1.29배 높은 관상동맥조영술로 확인된 유의한 협착이 동반된 허혈성 심장병을 추가하였고, 심부전의 경우 좌심실 박출률과 무관하게 최근의 비대상성 심부전 환자(박출률 감소 심부전 혹은 박출률 보존 심부전), 혹은 심장영상으로 중등도 이상의 좌심실 박출률 감소 환자, 혹은 비후성 심근병증의 경우 뇌졸중의 위험이 높은 심부전으로 CHA_2DS_2-VASc에 포함하였다(표 1). 2021년 발표된 유럽 심부전 진료지침은 그

표 1. CHA_2DS_2-VASc 점수

CHA_2DS_2-VASc 정의		점수	
Congestive heart failure	심부전	1	최근 악화된 심부전(EF와 관계없이), 객관적인 중등도 이상의 박출률 감소 심부전, 비후성 심근병증
Hypertension	고혈압	1	고혈압 혹은 고혈압 약물치료
Age 75 years or older	75세 이상의 고령	2	
Diabetes mellitus	당뇨병	1	공복혈당 125 mg/dL 이상이거나 경구용 혈당강하제, 인슐린 치료 중인 당뇨병
Stroke	뇌졸중	2	과거 뇌졸중, 일과성 허혈, 혈전-색전증
Vscular disease	혈관질환	1	관상동맥조영술로 확인된 유의한 허혈성 심장병, 과거 심근경색, 말초혈관질환, 대동맥의 동맥경화반
Age 65-74 years	65-74세	1	아시아에서 최근 50-55세에서도 뇌졸중의 위험이 증가함이 보고됨
Sex category (female)	여성	1	
최고점수		9	

동안 축적된 자료를 기반으로 심부전 환자의 항응고제 치료를 업데이트하였다. 즉, 심방세동, 심부전, 뇌졸중 위험 중등도가 높은 환자(남성: CHA_2DS_2-VASc ≥2, 여성 CHA_2DS_2-VASc ≥3)에게 장기적인 경구 항응고제 사용을 권고한다. (Class I, Level of Evidence A) 또한 새로운 경구 항응고제(NOAC, new oral anticoagulant)의 임상연구 자료가 축적되면서 항응고제 사용이 필요한 심부전 환자는 비타민 K 길항제(와파린)보다는 새로운 경구 항응고제(다비가트란, 리바록사반, 아픽사반, 또는 에독사반)의 사용을 권고하고, 중등도 이상의 승모판막협착증이 있거나 기계판막을 가진 경우 비타민K 길항제(와파린)를 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)[31] 심방세동을 동반한 심부전 환자에서 다른 혈전 발생의 위험인자가 없는 경우(CHA_2D_2-VASc=1)에는 아직 항응고 치료에 대한 충분한 연구가 이루어지지 않았다. 하지만 일반적으로 심방세동 환자에게 아스피린보다 와파린이 뇌졸중 예방에 우수하며,[112-114] 새로운 경구 항응고제가 와파린에 열등하지 않은 뇌졸중 예방 효과를 보이면서도 주요 출혈 위험 측면에서 우수하였던 결과[107-110]들을 고려할 때 심방세동을 동반한 심부전 환자에서 다른 혈전 발생의 위험인자가 없는 경우라도(남성: CHA_2DS_2-VASc ≥1, 여성 CHA_2DS_2-VASc ≥2) 뇌졸중 예방을 위해 항응고제의 사용은 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence C)[31] 다만 국내 새로운 경구 항응고제는 성별을 구별하지 않고, CHA_2DS_2-VASc ≥2점 이상인 경우 요양급여 적용을 하고 있어서 사용에 제한이 따르는 실정이다(표 2, 3).

표 2. 비판막성 심방세동 환자 중 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소를 위한 다음의 고위험군에 투여시 경구 항응고제(NOAC) 요양급여 인정

1) 뇌졸중, 일과성허혈발작, 혈전색전증의 과거력이 있거나 75세 이상 환자 또는 2) 6가지 위험인자(심부전, 고혈압, 당뇨병, 혈관성질환, 65-74세, 여성) 중 2가지 이상의 조건을 가지고 있는 환자

표 3. 새로운 경구 항응고제(NOAC) 국내 약전(Korean label)에 기술된 허가용량과 주의사항

다비가트란 (Dabigatran)	150/110 mg bid	권장용량은 1일 2회 150 mg이다. 신중투여: 출혈의 위험이 증가할 수 있는 환자의 경우 1회 110 mg, 1일 2회 경구투여를 고려할 수 있다. - 신장애 환자(30 ≤ CrCL < 50 mL/min) - 75세 이상의 고령자 - 50 kg 미만의 저체중 금기: 중증의 신장애 환자(CrCL < 30 mL/min) 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 받은 비판막성 심방세동 환자에서 지혈이 이루어진 후 이 약을 P2Y12 억제제(예: 클로피도그렐)와 병용하여 투여한 제한된 경험이 있다.
리바록사반 (Rivaroxaban)	20/15/10 mg QD	권장용량은 1일 1회 20 mg이다. 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)의 권장용량은 1일 1회, 1회 15 mg 이다. 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 받은 비판막성 심방세동 환자는 리바록사반 15 mg[중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)는 1일 1회 10 mg]과 P2Y12 억제제를 최대 12개월간 병용 투여한 제한된 경험이 있다.
아픽사반 (Apixaban)	5/2.5 mg bid	권장용량은 5 mg을 1일 2회 경구투여. 다음 중 최소 2가지 이상의 특징을 가진 비판막성 심방세동 환자는 권장용량으로 2.5 mg을 1일 2회 경구투여한다: 나이 ≥ 80세, 체중 ≤ 60 kg, 혹은 혈청 크레아티닌 ≥ 1.5 mg/dL. 급성관상동맥증후군 그리고/또는 경피적 관상동맥중재술 시행을 동반한 비판막성 심방세동 환자에서 지형이 이루어진 후 이 약 권장 용량을 항혈소판제와 같이 병용 투여한 제한된 경험이 있다.
에독사반 (Edoxaban)	60/30/15 mg QD	체중 60 kg 초과: 60 mg 1일 1회 체중 60 kg 이하: 30 mg 1일 1회 중등증~중증의 신장애(15 ≤ CrCL ≤ 50 mL/min): 30 mg 1일 1회 출혈 위험성이 높은 고령자의 경우 연령 및 상태에 따라 15 mg 1일 1회

심부전이 있으면서 관상동맥중재술을 시행한 환자는 심방세동, 정맥 색전증, 기계판막을 가진 경우 항응고제를 같이 사용해야 하는 경우가 종종 발생한다. 2019년 심방세동 진료지침[115]에서는 항응고제와 2제 항혈소판제(DAPT, dual antiplatelet therapy)를 포함하여 3제요법을 하는 것보다 P2Y12 억제제와 새로운 경구 항응고제 혹은 비타민K 길항제(와파린) 2제요법의 2개를 쓰는 것이 출혈의 위험을 줄이기 위해 타당하다고(Class IIa) 한 이후 추가적인 2개의 연구결과가 발표되면서 항응고제와 항혈소판제 복합사용에 대한 권고가 바뀌었다.[116] 최근 발표된 2개의 연구– AUGUSTUS(심방세동이 있는 급성관상동맥증후군 환자에서 아픽사반 대 비타민K 길항제(와파린) 그리고 아스피린 대 아스피린 위약군의 안정성과 효용성 연구)[117]와 ENTRUST-AF-PCI[심방세동 환자에서 경피적 관상동맥중재술 후 에독사반 대 비타민K 길항제(와파린)][118] 연구는 아픽사반과 에독사반이 비타민K 길항제(와파린)에 비해 출혈을 낮추고, 항응고제, DAPT의 3제요법에 비하여 아스피린을 제외하고 P2Y12 억제제를 사용하는 것이 출혈 위험을 줄인다고 입증하였다. 데이터를 종합분석해보면 어떤 연구도 허혈성 사건을 줄이지는 못했지만, 항응고제와 P2Y12 억제제의 2제요법은 3제 요법과 비교하여 사망, 심근경색, 스텐트 혈전증 발생이 비슷하고 출혈의 위험을 줄인다. 모든 환자는 관상동맥중재술 이후 짧지만 아스피린 중단 전 3제 요법을 시행한다. 스텐트 혈전증의 약 80%는 관상동맥중재술 이후 30일 이내에 발생한다. 따라서 아스피린을 지속적으로 30일까지 사용하는 것은 스텐트 혈전증의 위험을 줄인다. 이런 이유로 스텐트 혈전증의 고위험군은 아스피린을 30일까지 사용할 수도 있다. AUGUSTUS 연구에서는 아픽사반이 비타민K 길항제(와파린)와 비교하여 출혈 위험을 줄일 뿐만 아니라 사망과 재입원도 감소시킴을 입증하였다. 출혈의 위험은 아픽사반과 클로피도그렐을 병합하였을 때 가장 낮았다. ENTRUST-AF-PCI 연구 역시 에독사반과 클로피도그렐을 병합한 2제요법군이 비타민K 길항제(와파린)와 클로피도그렐 병합군보다 출혈 빈도가 낮음을 입증하였다. 따라서, 이러한 결과를 기반으로 하여 항응고제를 복용 중인 심방세동 환자가 관상동맥중재술을 받은 경우 출혈의 위험을 줄이기 위해 아스피린은 시술 1-4주 후에 중단하고, P2Y12 억제제를 새로운 경구 항응고제(리바록사반, 다비가트란, 아픽사반, 또는 에독사반) 혹은 비타민K 길항제(와파린)와 함께 유지하도록 권고한다. (Class I, Level of Evidence B) 또한, 출혈의 위험을 줄이기 위해 비타민K 길항제(와파린)보다 새로운 경구 항응고제를 선택하는 것은 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B) 항응고제와 항혈소판제의 2제 요법에 사용되는 P2Y12억제제는 새로운 강력한 약(ticagrelor, prasugrel)보다는 출혈의 위험을 줄일 수 있는 클로피도그렐을 쓰는 것이 타당하다. 부득이하게 비타민 K 길항제(와파린)를 써야 하는 경우 PT INR 2.0-2.5 사이로 조절한다.

허혈성 심장병으로 인한 심부전 환자는 관상동맥 개통을 위해 관상동맥우회로술을 선택할 수 있는데, 아스피린을 복용 중이던 환자가 관상동맥우회로술을 시행하는 경우 아스피린

은 허혈사건을 줄이기 위해 지속적으로 복용하도록 권고한다. (Class I, Level of Evidence B) 긴급하게 관상동맥우회로술을 시행하는 경우(urgent CABG) 주요 출혈 합병증 줄이기 위해 수술 24시간 전에 반드시 클로피도그렐과 ticagrelor를 중단하도록 권고한다. (Class I, Level of Evidence B) 또한 관상동맥우회로술이 예정되어 있는 경우 P2Y12 억제제 종류에 따라서 3-7일 전 중단하는 것은 타당하다. 관상동맥우회로술 이후 우회혈관의 개통률을 높이기 위해 아스피린 외 P2Y12 억제제를 포함하여 2제 항혈소판제(DAPT)를 1년간 쓰는 것은 타당하다.[31,116]

심부전 환자에서 심방세동이나, 혈전-색전 사건의 병력이나 심장 내 혈전이 없는 경우에는 항응고약물 투여가 추천되지 않는다. (Class III, Level of Evidence B) 심방세동이 없는 동율동 심부전 환자의 경우 아스피린, 와파린, 클로피도그렐로 치료한 군 간에 임상 경과에 유의한 차이가 없고 오히려 출혈과 같은 부작용만 와파린군에서 더 높은 것으로 나타났다.[119-121] 임상적으로 안정적인 심부전 환자에서 혈전-색전의 발생률은 낮았으며(1-3%/년), 좌심실 박출률이 매우 감소되어 있거나 심초음파검사에서 심장 내 혈전이 관찰되는 경우라도 혈전-색전의 발생률은 높지 않았다.[122-125] 따라서 특정한 적응증이 없다면 출혈의 위험성을 고려할 때, 수축기 심부전 환자에게 와파린이나 아스피린을 통상적으로 투여하는 것은 적절하지 않다. 그렇지만 2019년 심뇌혈관질환 예방 진료지침[126]에서 40-70세이고, 심뇌혈관질환의 위험은 높으면서 출혈 위험이 낮은 환자에게 저용량의 아스피린(75-100 mg)이 권고되고 있으므로, 혈전-색전, 출혈의 위험도에 따라 개개인에 적합한 항응고제, 항혈소판제 약물의 선택이 필요하다. 또한 급성 심부전으로 입원치료를 요하는 경우에는 심부정맥 혈전증, 폐색전증의 위험이 상당하므로 이를 예방하기 위해 저분자량 헤파린 등을 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)[31]

Chapter

20 관상동맥의 재관류치료

핵심 권고사항

1. 좌심실 박출률 35% 이하의 허혈성 심부전 환자에서, 생존율 향상을 위해 관상동맥우회로술을 시행하는 것을 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)
2. 좌심실 박출률 35-50%의 허혈성 심부전 환자의 관상동맥 재관류치료 시에는 관상동맥우회로술을 우선적으로 고려하는 것이 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)
3. 좌심실 박출률 50% 이하의 허혈성 심부전 환자가 관상동맥우회로술에 적합하지 않은 경우, 경피적 관상동맥중재술을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)
4. 협심증이 동반된 심부전 환자에서 관상동맥 병변이 재관류치료에 적합하고 최적의 약물치료에도 불구하고 협심증 증상이 지속되는 경우, 증상 조절을 위한 관상동맥 재관류치료가 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)

관상동맥질환은 심부전의 가장 흔한 원인이다. 국내 심부전 환자의 약 64%에서 허혈성 심부전이 동반되었으며,[127] 관상동맥질환이 동반된 심부전 환자의 예후가 더 불량한 것으로 알려져 있다.[128-131]

1. 심부전 환자에서의 관상동맥우회로술

좌심실 박출률 35% 이하의 심부전 환자에서 관상동맥질환에 대해 관상동맥우회로술을 시행하는 것이 약물치료와 비교하여 환자의 생존율을 증가시키는지 평가한 대표적인 연구는 STICH 연구이다.[132] 이 연구에서는 1,212명의 환자를 관상동맥우회로술군과 약물치료군으로 무작위배정하였다. 5년 추적관찰 결과에서는 일차 종말점인 전체 사망률에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 못했으나, 사망률이 감소하는 경향을 보였으며, 모든 원인에 의한 사망과 심혈관질환에 의한 재입원율로 구성한 총

종말점과 심혈관질환에 의한 사망률에서는 유의한 차이를 보였다. 한편, 10년 추적관찰을 시행한 추가연구에서는 관상동맥우회로술군에서 총 종말점뿐 아니라 일차 종말점인 전체 사망률에서도 통계적으로 유의한 차이를 보였다(HR 0.84, 95% CI 0.73–0.97).[133]

2. 심부전 환자에서의 경피적 관상동맥중재술

현재 허혈성 심부전 환자에서 경피적 관상동맥중재술의 역할에 대한 대규모 임상시험 데이터는 전무하다. 현재 진행 중인 REVIVED–BCIS2 연구는 허혈성 심부전에서 경피적 관상동맥중재술과 약물치료의 효과를 비교하고 있다.[134] 추적관찰 기간 2년 동안 사망 혹은 심부전으로 인한 입원 발생의 복합 종말점을 비교 평가할 예정으로, 허혈성 심부전 환자에서 경피적 관상동맥중재술의 역할에 대해 밝힐 것으로 기대된다.

3. 관상동맥우회로술과 경피적 관상동맥중재술의 비교

심부전이 동반된 허혈성 심장병에서 관상동맥우회로술과 경피적 관상동맥중재술을 직접 비교한 대규모 임상시험은 없는 상태로, 두 치료의 우열을 확실하게 가릴 수는 없다. 그러나 여러 후향적 연구에서 관상동맥우회로술이 경피적 관상동맥중재술에 비해 임상성적이 우월하였고, 이는 관상동맥우회로술에서 완전재관류가 더 많이 이루어질 수 있었기 때문이라고 설명하였다.[135,136]

아울러 국내의 대규모 레지스트리 연구에서도 관상동맥우회로술과 경피적 관상동맥중재술의 효과를 비교분석한 결과들이 제시되었다. 2017년 발표된 국내 연구에서는 유의한 관상동맥협착을 동반한 좌심실 박출률 35% 이하의 심부전 환자 911명에서 관상동맥우회로술(442명)과 경피적 관상동맥중재술(469명)의 효과를 비교하였다. 약 37개월간 관찰한 결과, 관상동맥우회로술은 경피적 관상동맥중재술에 비해 보다 낮은 사망률(28.4% vs. 35.5%, adjusted HR 0.43, 95% CI 0.31–0.61) 및 재관류사건(1.6% vs. 16.5%, HR 0.08, 95% CI 0.03–0.20)의 빈도를 보였다. 심근경색증, 뇌졸중의 빈도는 양군에서 비슷하였다.[137] 또한, 아시아 8개국 50개 병원의 레지스트리 데이터를 이용한 IRIS–LM 연구는 좌주관상동맥질환을 동반한 중등도(좌심실 박출률 35% 이상 45% 미만)나 중증(35% 미만)의 허혈성 심부전 환자에서 관상동맥중재술이 관상동맥우회로술에 비해 일차 복합종점인 사망, 심근경색 및 뇌졸중 발생률이 유의하게 높음을 보였다(중등도 심부전 환자; HR 2.23, 95% CI 1.17–4.28, 중증 심부전 환자; HR 2.45 95% CI 1.27–4.73).[138] 반면, 관찰 기간과 연구자들에 따라 관상동맥중재술과 관상동맥우회로술 간에 뇌졸중 발생 위험에 대해서는 다양한 상반된 결과가 보고되고 있어[139] 앞으로 추가 연구가 필요한 부분이다.

2017년 발표된 메타분석에서는 2개의 무작위배정연구를 포함한 16개 연구를 대상으로 하

여 관상동맥중재술을 받은 환자 3,926명과 관상동맥우회로술을 받은 환자 4,856명의 사망률을 비교분석하였다. 분석 결과 관상동맥우회로술은 관상동맥중재술에 비해서 18%의 위험비 감소를 보였다(HR 0.82, 95% CI 0.75–0.90).[140] 또한, 이차 종말점으로 분석한 급성심근경색증 발생(HR 0.50, 95% CI 0.36–0.68) 및 반복 재관류술 필요성(HR 0.34, 95% CI 0.24–0.47) 역시 관상동맥우회로술 환자군에서 유의하게 낮게 분석되었다. 2021년 발표된 네트워크 메타분석에서는 4개의 무작위배정연구를 포함한 23개 연구를 대상으로 하여 관상동맥중재술을 받은 환자 7,990명과 관상동맥우회로술을 받은 환자 11,014명의 사망률을 비교분석하였다. 분석결과 앞선 메타분석과 유사한 결과를 보였는데, 관상동맥중재술 환자군은 관상동맥우회로술 환자군에 비해서 높은 사망률 발생비를 보였고(incident rate ratio [IRR] 1.32, 95% CI 1.13–1.53), 이차 종말점인 급성심근경색증 발생비(IRR 2.18, 95% CI 1.70–2.80) 및 반복 재관류술 발생비(IRR 3.75, 95% CI 2.89–4.85)도 관상동맥중재술 환자군에서 유의하게 높았다.[141] 하지만, 두 메타분석 모두 포함된 연구들이 대부분 후향적 연구들이라는 점에서 해석에는 주의가 필요하다.

Chapter

21 삽입형 심율동전환 제세동기(ICD)

핵심 권고사항

1. 혈역학적으로 불안정한 심실 부정맥을 경험한 환자에서, 가역적인 심실 부정맥의 원인이 없고, 심근경색증 48시간 이내에 발생한 심실 부정맥이 아니며, 1년 이상 생존이 예상되는 경우, 심율동전환 제세동기를 급성 심장사의 2차 예방 목적으로 사용해야 한다. (Class I, Level of Evidence A)
2. 뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 II-III의 증상이 있는 허혈성 원인의 심부전 환자에서 3개월 이상의 적절한 약물치료에도 불구하고 좌심실 박출률이 35% 이하이고, 1년 이상 생존이 예상되는 경우, 심율동전환 제세동기를 급성 심장사의 1차 예방 목적으로 사용해야 한다. (Class I, Level of Evidence A)
3. NYHA 기능등급 II-III의 증상이 있는 비허혈성 원인의 심부전 환자에서 3개월 이상의 적절한 약물치료에도 불구하고 좌심실 박출률이 35% 이하이고, 1년 이상 생존이 예상되는 경우, 심율동전환 제세동기를 급성 심장사의 1차 예방 목적으로 사용하는 것이 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence A)
4. 환자의 상태가 변할 수 있으므로, 심율동전환 제세동기 교체 전 경험 있는 심장내과 전문의가 심율동전환 제세동기의 필요성을 재평가하는 것은 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)
5. 심근경색이 발생한 지 40일 이내에는 심율동전환 제세동기가 예후를 개선시킨다는 증거가 없으므로 심율동전환 제세동기를 삽입해서는 안 된다. (Class III, Level of Evidence A)
6. 약물치료에 반응이 없는 NYHA 기능등급 IV의 증상이 있는 환자에서 심장재동기화치료, 기계적 순환보조장치, 심장이식을 시행할 예정이 아니라면, 심율동전환 제세동기를 삽입해서는 안 된다. (Class III, Level of Evidence C)

좌심실 수축기능이 감소되어 있는 환자는 급성 심장사의 가능성이 높다. 급성 심장사의 많은 원인은 심실빈맥, 심실세동, 서맥 등의 부정맥이다. 심율동전환 제세동기는 심실 부정맥의 치료에 효과적이며, 경정맥 심율동전환 제세동기는 서맥의 치료도 가능하다.

1. 급성 심장사의 2차 예방

혈역학적으로 불안정한 심실 부정맥을 경험한 환자에서 아미오다론 치료에 비하여 심율동전환 제세동기가 환자의 생존율을 유의하게 향상시켰다.[142] 따라서 이러한 환자에서 가역적인 심실 부정맥의 원인이 없고, 심근경색 48시간 이내에 발생한 심실 부정맥이 아니고, 1년 이상 생존이 예상되는 경우, 심율동전환 제세동기를 급성 심장사의 2차 예방 목적으로 사용해야 한다.

2. 급성 심장사의 1차 예방

좌심실 수축기능이 감소되어 있는 환자에서 1차 예방을 위한 심율동전환 제세동기의 이득은 여러 연구에서 입증되었다. 1996년 MADIT 연구에서 이전에 심근경색이 있었던 환자 중 좌심실 박출률이 35% 이하이고 무증상의 비지속 심실빈맥이 있었거나 전기생리검사에서 심실빈맥이 유발된 환자에서 심율동전환 제세동기가 기존 약물치료에 비해 환자의 생존율을 증가시킴을 증명하였다.[143] 이후 허혈성 심근병증 환자를 대상으로 한 MADIT II 연구에서 부정맥 유무와 관계없이 좌심실 박출률이 30% 이하인 환자에서 심율동전환 제세동기는 생존율을 향상시켰다.[144] SCD-HeFT 연구에서는 허혈 및 비허혈에 의한 심근병증을 포함하여 좌심실 박출률 35% 이하, NYHA 기능등급 II-III인 경우 심율동전환 제세동기는 생존율을 향상시켰다.[145] 박출률 감소 심부전 환자에서 심율동전환 제세동기의 급성 심장사 1차 예방 효과는 국내 연구 결과에서도 일관되게 나타난다.[146,147] 비허혈성 심부전 환자에서 1차 예방을 위한 심율동전환 제세동기의 급성 심장사 예방 효과에 대한 논란은 있으나,[148] 최근 메타분석 및 국내 연구에서 비허혈성 심부전 환자에서도 심율동전환 제세동기가 효과적임을 보여 주었다.[149,150] 좌심실 박출률이 감소된 심부전 환자에서 1차 예방을 위해 심율동전환 제세동기 삽입을 고려할 경우에는 반드시 적어도 3개월간의 적절한 약물치료 후에 결정해야 한다. 정리하면, 허혈성 원인의 심부전 환자에서 3개월 이상의 적절한 약물치료에도 불구하고 NYHA 기능등급 II-III의 증상이 있고 좌심실 박출률이 35% 이하이며, 1년 이상 생존이 예상되는 경우, 심율동전환 제세동기를 급성 심장사의 1차 예방 목적으로 사용해야 한다. 비허혈성 심부전 환자에서는 3개월 이상의 적절한 약물치료에도 불구하고 NYHA 기능등급 II-III의 증상이 있고 좌심실 박출률이 35% 이하이며, 1년 이상 생존이 예상되는 경우, 심율동전환 제세동기를 급성 심장사의 1차 예방 목적으로 사용하는 것이 타당하다.

심근경색 이후 좌심실 박출률이 35-40% 미만의 고위험군에서 40일 이내에 심율동전환 제세동기를 삽입하였을 경우에는 기존의 치료와 큰 차이가 없었다.[151] 심율동전환 제세동기 치료를 받은 군에서 급성 심장사는 감소하지만 다른 원인으로 인한 사망이 증가되어 심율동전환 제세동기 치료로 인한 이득을 상쇄시켰다. 이러한 결과를 근거로 심근경색증 발생 40일 이내에는 예후를 개선시킨다는 증거가 없으므로 심

율동전환 제세동기를 삽입해서는 안 된다.

심부전 환자에서 NYHA 기능등급 IV의 심한 증상이 있는 진행된 심부전 환자는 심장의 펌프 작용의 부전으로 사망할 가능성이 높아서 심율동전환 제세동기 치료의 이득을 받지 못할 수 있다.[152] 약물치료에 반응이 없는 NYHA 기능등급 IV의 심한 증상이 있는 환자에서 심장재동기화치료, 기계적 순환보조장치, 심장이식을 시행할 예정이 아니라면, 심율동전환 제세동기를 삽입해서는 안 된다. 또한 다른 동반된 질환으로 인해 기대 여명이 1년 이내인 환자에서는 심율동전환 제세동기를 삽입하지 않는 것을 추천한다. QRS 간격이 130 ms 이상으로 증가되어 있는 박출률 감소 심부전 환자에서는 심장재동기화치료의 적응증이 되는지 평가해야 한다. 만약 심장재동기화치료의 적응증이 된다면 심율동전환 제세동 기능이 있는 심장재동기화치료기를 삽입해야 한다.

3. 피하 심율동전환 제세동기

피하 심율동전환 제세동기는 기존의 경정맥 심율동전환 제세동기만큼 효과적이고 합병증의 발생 빈도는 비슷하다.[153] 피하 심율동전환 제세동기는 혈관 접근이 어렵거나 이전에 경정맥 심율동전환 제세동기의 감염이 있었던 환자에서 유용하다. 그러나 피하 심율동전환 제세동기로는 심실 조율을 할 수 없기 때문에 서맥으로 인해 심방 또는 심실 조율이 필요하거나, 항빈맥조율 치료가 필요하거나, 심장재동기화치료가 필요한 환자에서는 경정맥 심율동전환 제세동기를 삽입해야 한다.

4. 심율동전환 제세동기 삽입 후 관리

심율동전환 제세동기 삽입 후 적절한 관리가 이루어져야 한다. 심실 부정맥의 발생을 감소시키기 위하여 심부전에 대한 약물치료를 병행하고 부적절하거나 불필요한 전기충격 감소를 위하여 부정맥 전문의와 협력하여 심율동전환 제세동기를 적절하게 설정해야 한다.[154,155] 일반적으로 1차 예방을 위한 심율동전환 제세동기의 심실 조율은 VVI 40회/분으로, 빈맥 치료 범위는 200회/분 이상으로 한다. 환자의 상태가 변할 수 있으므로, 심율동전환 제세동기의 교체가 필요한 시기가 되면 심율동전환 제세동기 교체 전 경험 있는 심장내과 전문의가 심율동전환 제세동기의 필요성을 재평가해야 한다. [삽입형 심율동전환 제세동기에서 심율동 전환 제세동기 거치술(ICD) 급여기준은 부록에서 참조]

Chapter

22 심장 재동기화 치료(CRT)

핵심 권고사항

동성리듬(Sinus rhythm)

1. CRT는 좌심실 박출률 35% 이하, 동성리듬, 좌각차단, QRS 간격 150 ms 이상, 적절한 약물치료에도 불구하고 증상이 있는 [뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 II, III, IV] 심부전 환자에서 시행해야 한다. (Class I, Level of Evidence A)
2. CRT는 좌심실 박출률 35% 이하, 동성리듬, 좌각차단, QRS 간격 130-149 ms, 적절한 약물치료에도 불구하고 증상이 있는 심부전 환자에서 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)
3. CRT는 좌심실 박출률 35% 이하, 동성리듬, 비좌각차단, QRS 간격 150 ms 이상, 적절한 약물치료에도 불구하고 증상이 있는 심부전 환자에서 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)
4. CRT는 좌심실 박출률 35% 이하, 동성리듬, 비좌각차단, QRS 간격 130-149 ms, 적절한 약물치료에도 불구하고 증상이 있는 심부전 환자에서 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence B)

심방세동(Atrial fibrillation)

5. CRT는 심방세동, 좌심실 박출률 40% 미만 환자에서 맥박수 조절을 위해 방실결절절제술이 필요한 경우에 QRS 간격과 무관하게 시행해야 한다. (Class I, Level of Evidence B)
6. CRT는 심방세동, 좌심실 박출률 40-49% 환자에서 맥박수 조절을 위해 방실결절절제술이 필요한 경우에 QRS 간격과 무관하게 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence C)
7. CRT는 심방세동, 좌심실 박출률 50% 이상 환자에서 맥박수 조절을 위해 방실결절절제술이 필요한 경우에 QRS 간격과 무관하게 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)
8. CRT는 적응증에 맞는 경우(좌심실 박출률 35% 이하, QRS 간격 130 ms 이상, 적절한 약물치료에도 지속되는 심부전 증상), 심방세동 환자에서도 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence C)

방실차단 또는 심장박동기(AV block or Pacemaker)

9. CRT는 좌심실 박출률 40% 이하 환자에서 방실 차단으로 20% 이상의 심실 조율이 필요한 경우 NYHA 기능등급과 무관하게 시행해야 한다. (Class I, Level of Evidence A)
10. CRT는 박동기나 제세동기를 갖고 있는 환자에서 적절한 약물치료에도 불구하고 심부전 증상(NYHA 기능등급 II, III, IV), 좌심실 박출률 35% 이하, 20% 이상의 심실 조율이 있는 경우 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)

기타

11. CRT와 ICD의 적응증이 모두 있는 환자에게 CRT-D가 권고된다. (Class I, Level of Evidence A)
12. CRT는 QRS 간격 130 ms 미만이면서 우심실 조율이 필요하지 않은 경우에는 추천되지 않는다. (Class III, Level of Evidence A)
13. 히스속(His bundle) 조율, 좌각부위(left bundle branch area) 조율 및 심외막 조율(surgical epicardial pacing)은 심장정맥에 좌심실 전극선을 삽입하지 못한 경우에 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)

국내외 심부전 환자에서 QRS 간격이 120 ms 이상으로 늘어나 있는 비율은 약 20-50% 정도로 보고된다.[156-158] QRS 간격이 늘어날수록 심기능 저하와 심부전 입원율이 점차 증가하게 되며,[157,159] 특히 좌각차단(left bundle branch block, LBBB)의 경우는 가장 심각한 좌심실 내 비동기화를 유발하여 사망률을 약 1.5배 증가시킨다는 보고가 있다.[157-160] CRT는 좌우심실을 조율하여 좌심실의 비동기화를 교정하고, 호흡곤란 증상과 심실의 수축기능을 개선시키고, 환자들의 예후를 향상시키게 된다.[161-163]

2000년대 초반에는 주로 중증 심부전(NYHA III-IV) 환자를 대상으로 연구가 진행되었다. MUSTIC과 PATH-HF 연구는 CRT 치료의 안정성과 효과를 보여주었으며,[164,165] MIRACLE-ICD 연구는 ICD가 CRT와 함께 안전하고 효과적으로 사용될 수 있음을 처음으로 보여주었다.[166] COMPANION 연구와 CARE-HF 연구결과 적절한 약물치료에도 불구하고 NYHA 기능등급 III-IV의 증상, 35% 이하의 좌심실 박출률, 120 ms 이상의 QRS 간격 증가를 보이는 심부전 환자에서 CRT 치료는, 약물치료에 비하여 사망률 및 입원율을 유의하게(30-40%) 줄이는 것으로 확인되면서, CRT는 심장 비동기화와 심기능 저하를 보이는 심부전 환자의 비약물적 기구 치료로 확고한 자리매김을 하게 되었다.[167,168] 이후, MADIT-CRT, REVERSER, RAFT 연구를 통하여 중등도 및 경증의 심부전 환자(NYHA 기능등급 I-II)에서도 CRT 효과가 증명되며 적응증이 점차 확대되었다.[169-171] 2009년 MADIT-CRT 연구는 CRT의 효과가 좌각차단, QRS 간격이 150 ms 이상인 경우에 좀 더 뛰어남을 보여주면서,[169] 현재의 Class I 적응증이 만들어졌다. 좌각차단의 경우에는 QRS 간격 130-149 ms에서도 CRT는 유용할 수 있음이 증명되었다.[172,173] 한편, 비좌각차단의 경우에는 QRS 간격이 150 ms 이상이거나 PR 간격이 늘어난 환자에서 CRT는 유용할 수 있다.[172-174] 특히, 심장의 크기가 작은 여성이나 아시아 환자에서는 QRS 간격 130-149 ms에서도 CRT의 효과가 충분히 좋을 수 있음이 메타분석을 포함한 여러 연구에서 보고되었다.[175-178] 한편, Echo-CRT 연구와 여러 메타분석을 통하여 QRS 간격 130 ms 미만에서는 CRT 효과가 사라지게 되어, QRS 간격의 역치는 이전의 120 ms에서 130 ms로 올라오게 되었다.[179,180] 우각차단의 경우에는 일반적으로

CRT 효과가 떨어지지만, 좌각차단이 우각차단에 숨겨진(masked LBBB) 경우에는 CRT가 도움이 될 수 있다.[181]

정상 동성리듬뿐만 아니라 심방세동 환자에서도 CRT의 효과가 증명되었다. 심방세동 환자에서는 좌심실 박출률 35% 이하, QRS 간격 130 ms 이상, 적절한 약물치료에도 불구하고 지속되는 심부전 증상(NYHA 기능등급 III, IV)을 보이는 경우에 CRT 효과는 도움이 된다. 특별히, 방실결절절제술을 시행하여 심방세동으로 인한 빈맥을 방지하고, 양심실 조율율을 100%에 가깝게 올리면 동성리듬 환자와 유사한 정도의 효과를 보였다.[182,183] 다른 한편, 심방세동 환자에서 맥박수 조절을 위하여 방실결절절제술이 필요한 경우에는 QRS 간격과 NYHA 기능등급과 무관하게 CRT 치료가 필요하게 된다. 좌심실 박출률 감소(EF ＜40%), 경계형 박출률 감소(EF 40–49%), 박출률 보존(EF ≥50%) 환자 순으로 CRT 효과가 뚜렷하다.[180,184]

지속적인 심실조율이 필요한 약 20%의 환자에서 심기능악화와 사망률의 증가가 보고되었고, 기저 심기능저하가 있는 경우에 예후가 더욱 불량하였다.[185,186] 또한, BLOCK HF 연구에서, CRT 치료가 기존의 심장박동기 치료에 비하여 방실차단과 심기능저하가 동반된 환자의 예후를 유의하게 향상시킴을 보여주었다.[187] 따라서, 좌심실 박출률 40% 미만의 심기능저하 환자에서 방실차단 등으로 심실조율이 높게 예상될 경우에는 NYHA 기능등급이나 기존의 약물치료와 무관하게 CRT 치료가 적응증을 확보하게 되었다. 또한, 기존의 심장박동기나 제세동기를 갖고 있던 환자에서 적절한 약물치료에도 불구하고 심부전 증상, 좌심실 박출률 35% 이하, 높은 심실조율 소견이 관찰되는 경우에도 CRT 업그레이드가 효과를 보였다.[188,189] 높은 심실조율 비율에 대하여는 20% 또는 40%의 기준이 제시되곤 한다.[189–191]

NYHA 기능등급은 환자의 주관적인 증상에만 의존하여 결정되며, 경증 환자에서도 입원이나 사망의 위험성이 높아져 있어 진료지침에 반영하기에 나름의 한계가 있다. 또한, 보행이 가능한 또는 보행이 불가능한 기능등급 IV에 대한 정의가 뚜렷하지 않다. 따라서, 유럽 CRT 진료 지침에서는 2016년부터 동성리듬 환자에서는 NYHA 기능등급을 크게 고려하지 않고 있다.[180,192] 다만, NYHA 기능등급 I의 환자와 말기 심부전에서는 CRT의 효과에 대한 증거가 제한적이며,[169,193,194] 국내 건강보험 급여인정기준에는 반영이 되지 않은 실정이다. (심장 재동기화 치료에서 CRT의 국민건강보험 급여인정기준은 부록에서 참조)

통상적으로 최소 3개월 이상의 적절한 약물치료 이후에도 심부전 증상이 지속될 때 CRT를 고려하는 것으로 여겨왔으나, 약물치료를 얼마나 오래 하고 난 후에 CRT 치료를 결정해야 할지에 대한 확고한 증거는 없는 상태이다. 특히, 좌각차단이나 심실조율 리듬을 보이는 환자에서는 약물치료의 효과가 제한되므로 보다 이른 시기에 CRT 치료가 필요할 수 있음을 시사하는 연구도 있다.[195,196] 한편, CRT 효과를 입증한 기존의 연구에서는 나트륨–포도당 공동수송체2(SGLT2) 억제제, 안지오텐신수용체–네프릴리신억제제(ARNI), 이바브라딘(ivabradine)과 같은 약물치료를 받은 환자는 매우 제한적이라 이에 대한 추가적인 연구도 필요한 실정이다.

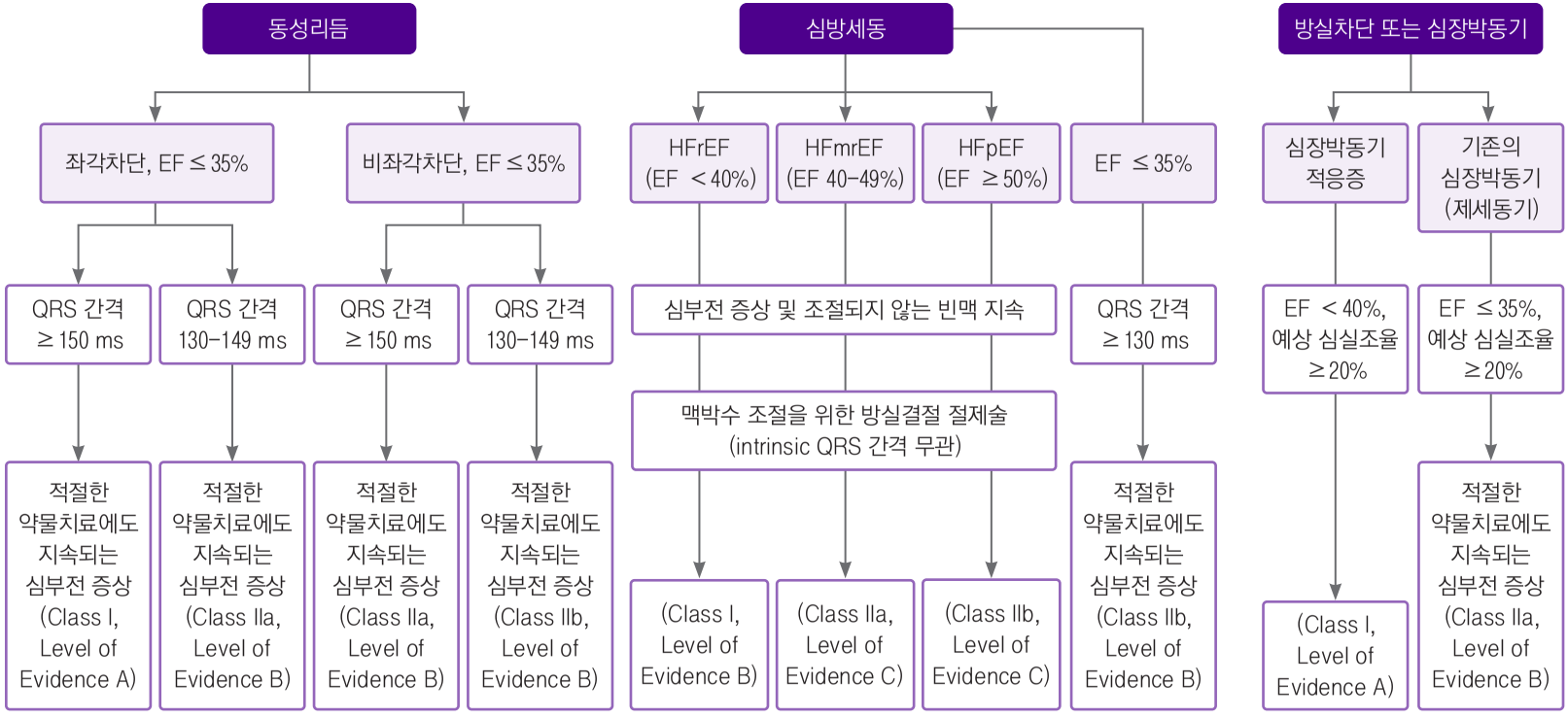

그림 1. CRT의 적응증 알고리듬

Chapter

23 판막질환의 치료

핵심 권고사항

1. 좌심실 박출률이 감소된 심부전 환자에서는 대동맥판막 협착 중증도 평가에 주의를 요하며, 저혈류-저압력차 중증 대동맥판막 협착을 감별하기 위해 저용량 도부타민 부하 심초음파검사 또는 컴퓨터단층촬영 검사가 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)
2. 대동맥판막 중재술인 경피적 대동맥판막 삽입술(TAVI) 또는 수술적 대동맥판막 치환술(SVAR)은 고압력차 대동맥판막 협착이 동반된 심부전 환자에서 사망률을 줄이고 증상을 개선하기 위해 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)
3. TAVI와 SAVR 중 선택은 환자 개인의 선호도와 연령, 외과적 위험, 임상적, 해부학적, 절차적 측면을 포함한 특징과 TAVI와 SAVR의 장점과 위험을 평가하여 다학제심장팀에서 결정해야 한다. (Class I, Level of Evidence C)
4. 승모판막 수술에 적합하지 않고 관상동맥재관류술이 필요하지 않으며, 심부전 최적의 약물치료를 시행함에도 불구하고 유증상의 이차성 중증 승모판막 역류에서 시술에 적합한 판막 구조를 가진 경우 심장팀 진료를 통해 경피적 승모판막 성형술(Percutaneous edge-to-edge mitral repair: TEER)이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)
5. 심부전 환자에서 이차성 승모판막 역류의 경우 재관류술이 필요한 관상동맥질환자의 경우 관상동맥우회로술과 승모판막 수술이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)
6. 승모판막 수술에 적합하지 않고 관상동맥재관류술이 필요하지 않으며, 심부전 최적의 약물치료를 시행함에도 불구하고 유증상의 이차성 중증 승모판막 역류에서 심부전 입원 감소목적이 만족하지 않더라도 신중하게 선택된 환자에서 판막 구조에 대한 정밀 평가를 토대로 한 심장팀 진료하에 경피적 승모판막 성형술(Percutaneous edge-to-edge mitral repair: TEER)을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)

1. 대동맥판막

저압력차 대동맥판막 협착은 좌심실 박출률에 따라 좌심실 박출률이 감소된(< 50%) 전형적 저혈류 저압력차 대동맥판막 협착과 좌심실 박출률이 보존된(≥ 50%) 역설적 저혈류 저압력차 대동맥판막 협착으로 분류하며 좌심실 박출률 감소된(< 50%) 전형적 저혈류 저압력차 대동맥판막 협착에서는 진성 중증 대동맥판막 협착인지 가성 중증 대동맥판막 협착인지 감별하기 위해 저용량 도부타민 부하심초음파검사가 필요하다.[197]

저용량 도부타민 부하 심초음파검사에서 검사 이후 박출량 지수가 20%보다 증가하면 flow reserve가 있다고 평가한다. Flow reserve가 없을 경우라도 컴퓨터단층촬영에서 대동맥판막의 칼슘 점수(calcium score)를 측정하여 일정 기준 이상인 경우 중증 대동맥판막 협착으로 진단하여 추후 치료 방향을 결정하게 된다. Flow reserve가 있고 중증 대동맥판막 협착이면 다학제심장팀에서 평가하여 적절한 대동맥판막중재술을 결정하게 된다.

대동맥판막중재술은 좌심실 박출률이 감소된 심부전에서 대동맥판막 협착 환자의 사망률을 줄이고 임상 증상을 호전시키며 좌심실 기능 회복을 가능하게 하는 주요 치료법이다.

TAVI는 고위험군과 중간위험군에서 SAVR에 비교하여 나쁘지 않은 임상결과를 보였다. 또한, 저위험군(STS-PROM score or EuroSCORE II < 4%) 연구에서 평균 연령은 70세 이상이고, 추적관찰 기간은 2년 이내여서 SAVR은 75세 미만의 저위험군에서 추천되고, TAVI는 75세 이상이거나 수술위험이 높은 군(STS-PROM score or EuroSCORE II > 8%)에서 추천된다. 다른 모든 경우에, 경피적 대동맥판막 삽입술(TAVI)과 수술적 대동맥판막 치환술(SAVR)의 선택은 각각 환자의 특성과 수술의 위험도를 충분히 고려하여 다학제심장팀에서 평가 이후 결정되어져야 한다.[31,198,199]

심부전 환자에서 중증 저혈류 저압력차대동맥판막 협착이 의심되는 환자의 치료 전략도는 그림 1과 같다.[2]

2. 승모판막

중등도 또는 중증 승모판막 역류는 심부전 환자에서 극히 불량한 예후와 연관이 있다.[200,201] 중등도 또는 중증 승모판막 역류가 동반된 심부전 환자를 심부전 전문가를 포함한 다학제 심장팀에 조기 의뢰하는 것이 치료계획을 위해서 권장된다. 심장팀에서는 이 환자가 CRT를 포함한 심부전의 최적 치료를 받고 있는지 확인하는 것이 가장 중요하다.

중증의 승모판막 역류와 심부전이 있는 환자가 관상동맥 재관류가 필요한 경우에는 승모판막 수술과 관상동맥우회로술을 고려해야 한다. 이차성 승모판막 역류증의 단독 수술에 대해서도 수술의 위험이 낮은 경우에는 수술을 고려해야 한다.

두 가지 중요한 무작위 임상연구에서 심부전에 동반된 중증 이차성 승모판막 역류에서 최적의 약물치료(OMT) 단독과 비교하여 TEER의 효과를 알아보고자 하였다. MITRA-FR 연구

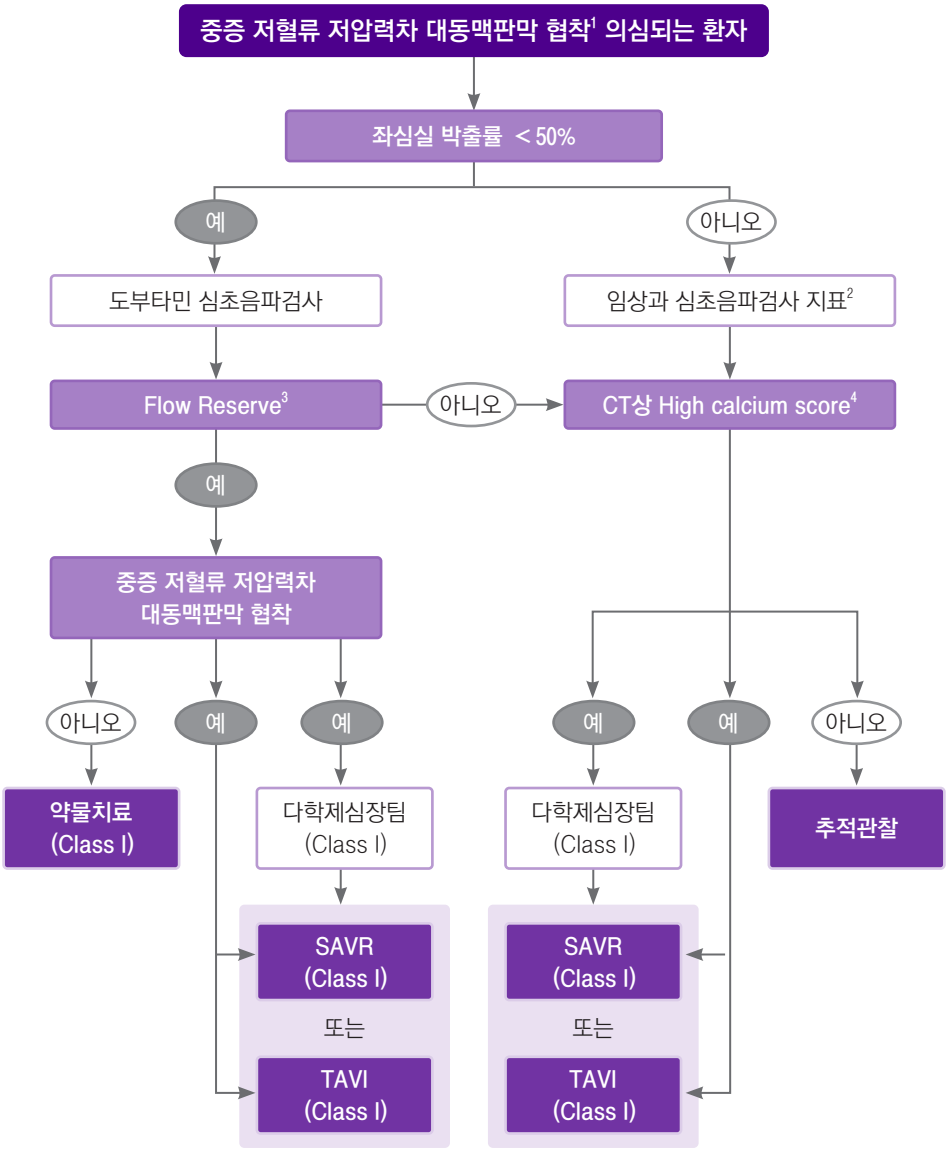

그림 1. 심부전 환자에서 중증 저혈류 저압력차 대동맥판막 협착이 의심되는 환자의 치료 전략도
(2021년 ESC 심부전 가이드라인)

1) AVA ≤ 1 cm^2, peak velocity ＜4.0 m/s, mean gradient ＜40; stroke volume index ≤35 mL/m^2.
2) 나이 ＞70세, 특징적인 증상, 좌심실비대 또는 좌심실 종축 기능 저하, 대동맥평균압력차 30-40 mmHg, AVA ≤0.8 cm^2, stroke volume index index ≤35 mL/m^2.
3) Flow reserve: stroke volume index ＞20% 증가.
4) 칼슘 점수(calcium score)가 ≥3,000 (남자), ≥1,600(여자)일 경우 대동맥판막 협착일 가능성이 매우 높다. 칼슘 점수가 ≥2,000(남자), ≥1,200(여자)일 경우 대동맥판막 협착일 가능성이 있고 칼슘 점수 ＜1,600(남자), ＜800(여자)일 경우 대동맥판막 협착이 아닐 가능성이 높다.

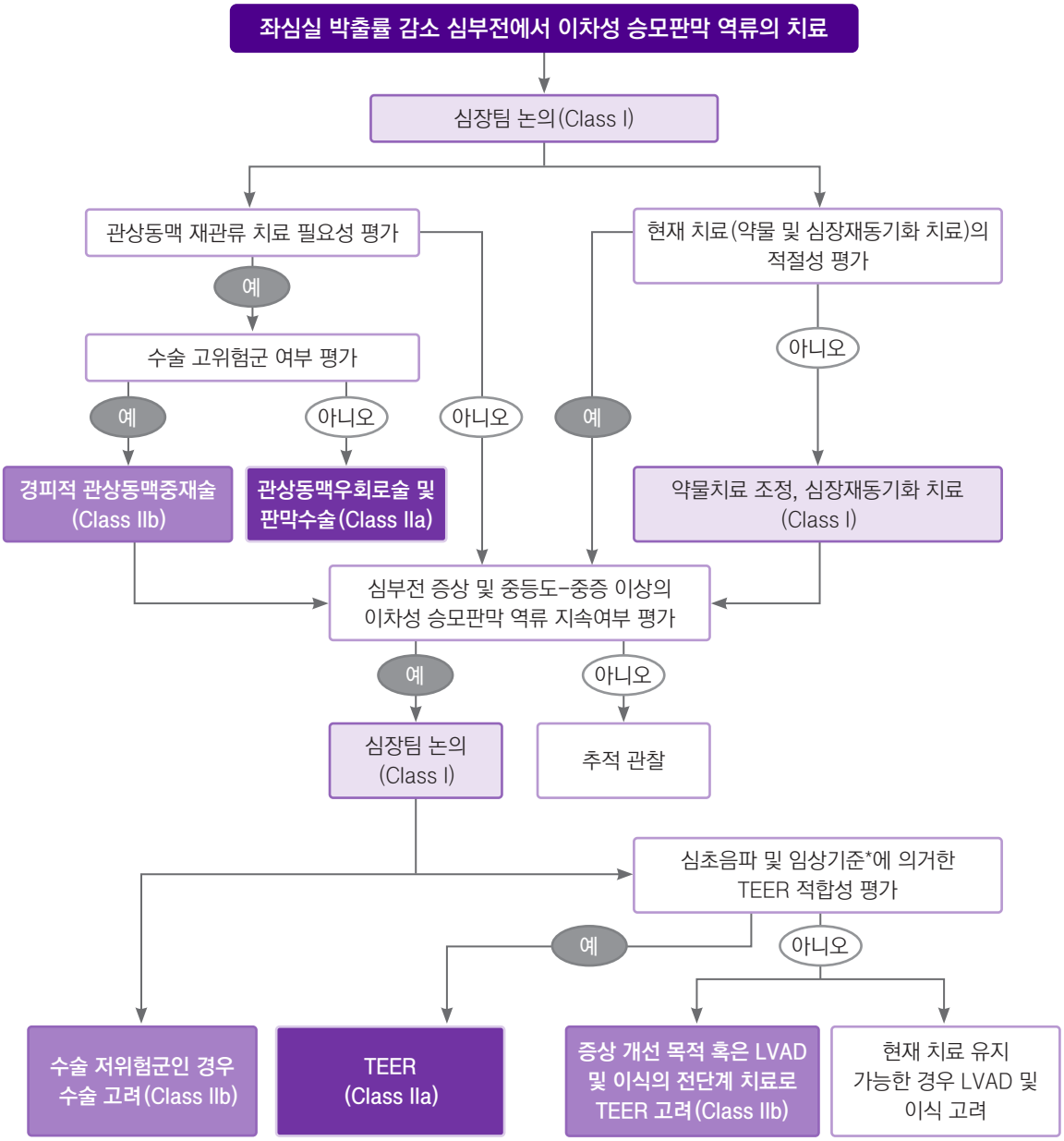

그림 2. 좌심실 박출률 저하 심부전 환자에서 이차성 승모판 역류 환자의 치료 전략도

(2021년 ESC 심부전 가이드라인 변형)

* 좌심실 박출률 20-50%, 좌심실 이완기 직경 <70 mm, 수축기 폐동맥압 <70 mmHg, 중등도 혹은 중증의 좌심부전, 중증 삼첨판막 역류가 없고, 혈역학적으로 불안정하지 않은 상태.

LVAD, left ventricular assist device; TEER, transcatheter edge-to-edge repair.

에서는 12개월과 24개월 뒤 모든 사망과 심부전 입원율 측면에서 TEER군에서 잇점을 보이지 못했다. 하지만 COAPT 연구에서는 TEER군에서 24개월 뒤 심부전 입원율과 사망률이 감소하였다.[202,203] MITRA-FR과 COAPT 연구에서 상반된 결과가 보인 것은 환자 선택, 동반된 심부전 치료의 기간과 정도, 심초음파검사 평가지표의 차이, 시술 관련의 차이, 이차성 승모판막 역류의 중증도 차이에 따른 좌심실 확장 정도의 차이 등 여러 가지가 복합적으로 작용하였을 것으로 판단되고 있다.[204-207] 따라서, OMT에도 불구하고 뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 2-4 정도의 증상이 남아 있고, 중등도-중증의 이차성 승모판막 역류(ERO ≥ 30 mm^2), 해부학적 조건, COAPT 연구의 포함기준(좌심실 박출률 20-50%, LVESD < 70 mm, 수축기폐동맥압 < 70 mmHg, 중등도 또는 중증의 우심실 기능부전이 없고, 중증 삼첨판막 역류가 없고, 혈역학적으로 안정된 환자)을 만족하는 환자에서 예후를 개선하기 위해 TEER를 고려하여야 한다.[204-207] 또한, TEER는 OMT에도 불구하고 증상이 지속되는 중증 이차성 승모판막 역류가 동반된 진행된 심부전에서 고려할 수 있으며 이 환자에서는 심장이식 또는 LVAD도 고려해야 한다.[208] 일차성 승모판막 역류증과 심부전을 동반한 경우에는 수술적 치료 특히, 성형술을 추천한다. 수술의 금기이거나 고위험군의 경우에는 경피적 성형술을 고려할 수 있다.[198]

Chapter

24 박출률 경도 감소 심부전의 치료

핵심 권고사항

1. 이뇨제는 울혈이 있는 환자에서 증상 및 증후를 경감시키기 위해서 사용해야 한다. (Class I, Level of Evidence C)
2. 나트륨-포도당 공동수송체2(SGLT2) 억제제(empagliflozin 또는 dapagliflozin)는 당뇨병 유무와 관계없이 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 사망을 감소시키기 위해 투여하는 것을 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)
3. 안지오텐신수용체-네프릴리신 억제제(ARNI)는 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 사망을 줄이기 위해 투여하는 것은 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)
4. 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신수용체차단제는 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 사망을 감소시키기 위해 사용하는 것을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)
5. 베타차단제는 박출률 경도 감소 심부전 환자에서 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 사망을 줄이기 위해서 사용하는 것을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)
6. 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)는 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 사망을 줄이기 위해서 사용하는 것이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)

1. 박출률 경도 감소 심부전의 진단 및 특징

박출률 경도 감소 심부전은 심부전의 증상 및 징후가 있으면서 좌심실 박출률이 41-49%에 해당하면 진단할 수 있다. 나트륨이뇨펩타이드 수치 증가나 좌심방 확장 및 좌심실비대 또는 좌심실 충만압 상승의 증거가 있다면 진단 가능성을 더욱 높이기는 하지만, 좌심실 박출률이 정확하게 측정되었다면 필수적인 요건은 아니다. 박출률 경도 감소 심부전의 임상적 특성은 박출률 보존 심부전보다는 박출률 감소 심부전에 가깝다. 특히 젊은 남성, 관상동맥질환을 절반 이상에서 가지고 있다는 점,[209-211] 심방세

동이나 심장 이외 합병증을 덜 가진다는 점에서 유사하다. 그러나 보행이 가능한 환자에서 박출률 경도 감소 심부전 환자의 사망률은 박출률 보존 심부전에 더 가깝다. 또한 박출률 경도 감소 심부전은 박출률이 변화하여 가는 과정 중에 측정되었을 수 있기 때문에 과거 박출률 40% 이하 또는 50% 이상이었던 환자들이 포함되어 있을 수 있다.[212,213]

2. 박출률 경도 감소 심부전의 치료

박출률 경도 감소 심부전 환자만을 대상으로 한 전향적인 무작위 임상연구는 진행된 바 없고 박출률 보존 심부전 환자에 대한 연구의 하위 분석을 통해 일부 근거를 추정할 수 있다. 현 상황에서 약제 사용을 강력히 권고하기는 어렵기 때문에 대부분 Class IIb 권고를 시행하게 되었다.

(1) 이뇨제

박출률 경도 감소 심부전에 특이적인 임상연구는 시행되어 있지 않지만, 기본적으로 모든 유형의 심부전에서 이뇨제는 울혈의 증상 및 징후를 조절하기 위해서 사용해야 한다.

(2) 안지오텐신전환효소억제제

페린도프릴을 사용한 PEP-CHF 연구는 박출률 40% 초과 환자를 대상으로 하였으므로 박출률 경도 감소 심부전 환자군을 포함한다. 그러나 박출률에 따른 임상경과는 보고되지 않았다.[214] 박출률 경도 감소 심부전으로 진단된 많은 환자들은 관상동맥질환, 고혈압 또는 심근경색후 좌심실 기능부전 동반율이 높으므로 안지오텐신전환효소억제제의 적응증에 해당되므로, 박출률 경도 감소 심부전 환자에게도 사용을 고려해 볼 수 있다.

(3) 안지오텐신수용체차단제

CHARM-preserved 연구는 일차 종말점인 심혈관계 사망이나 심부전 입원 감소를 달성하지 못했다.[215] 그러나 Lund 등의 후향적 연구에서는 칸데살탄이 박출률 경도 감소 심부전 환자들의 심혈관계 또는 전체 사망률을 줄이지는 못했지만, 재입원을 줄였다.[216] 더욱이 반복적인 사건 분석에서는 박출률 경도 감소 심부전을 포함한 전체 CHARM-preserved 코호트에서 심부전으로 인한 입원율을 감소시키는 결과를 보였다.[217] 안지오텐신전환효소억제제와 마찬가지로 많은 박출률 경도 감소 심부전 환자들이 다른 심혈관계 동반질환으로 인해 안지오텐신수용체차단제의 적응증에 해당되는 경우가 많으므로, 박출률 경도 감소 심부전 환자에서 안지오텐신수용체차단제의 투여를 고려할 수 있다.

(4) 베타차단제

개별환자 메타분석(IPD meta-analysis)에 의하면 베타차단제에 대한 대표적인 연구에서 동율동을 보이는 박출률 감소 및 경도 감소 심부전에서 심혈관계 및 전체사망률을 50% 정도 감소시켰다.[218] 분석에 포함된 SENIORS 연구에서는 네비볼롤이 전체사망과 심혈관계 입원을 포함한 총 종말점을 감소시켰다. 이 연구는 35%의 환자에서 박출률 35-50%를 보였는데,

좌심실 박출률과 네비볼롤과의 효과 사이에는 교호작용이 없었다.[40,219] 많은 박출률 경도 감소 심부전 환자들이 심방세동이나 협심증과 같은 다른 심혈관계 적응증이 있기 때문에 베타차단제의 사용은 고려될 수 있다.

(5) 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)

박출률 45% 이상의 환자들을 등록한 TOPCAT 연구의 후향적 분석에서 스피로놀락톤은 박출률 55% 미만의 환자에 대하여 재입원율을 감소시켜주었다.[220] 전체 사망률을 줄이지는 못했지만, 심혈관계 사망률을 감소시키는 경향성을 감소시키는 경향을 보였다. 따라서 알도스테론 길항제는 박출률 경도 감소 심부전에서 고려될 수는 있다.

국내 KorAHF 등록연구에서 박출률 경도 감소 환자 454명에 대하여 레닌-안지오텐신-알도스테론계 차단제와 염류코르티코이드 사용이 사망률 감소와 관련이 있었고, 베타차단제가 박출률 개선 효과와 관련이 있었다.[221] 또한 박출률 경도 감소 환자 880명에 대하여 베타차단제 사용군의 원내사망률이 비사용군보다 더 낮았다.[222]

(6) 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(ARNI)

PARAGON-HF 연구는 박출률 45% 이상의 환자들을 대상으로 하여 일차 종말점을 만족시키지는 못했지만 박출률과 치료 효과 사이에 의미 있는 상호작용을 확인하였다. 발사르탄과 비교하여 사쿠비트릴/발사르탄은 박출률 57% 이하의 환자에 대하여 심혈관계 사망과 모든 심부전에 의한 입원의 일차 종말점을 22% 감소시켰다.[223] PARADIGM-HF와 PARAGON-HF를 병합한 데이터 분석에서 사쿠비트릴/발사르탄은 다른 종류의 레닌-안지오텐신-알도스테론계 차단제에 비하여 박출률 경도 감소 심부전으로 인한 재입원과 심혈관계 사망의 총 종말점을 유의하게 감소시키는 효과가 있었다.[224] 따라서 ARNI는 박출률 경도 감소 심부전의 치료에 고려될 수 있다.

(7) 나트륨-포도당 공동수송체2(SGLT2) 억제제

심부전의 경과를 호전시키는 가장 최근 약제로는 SGLT2 억제제가 있다. 역시 박출률 경도 감소 심부전에 특이적인 임상연구는 없다. 하지만 최근 발표된 박출률 40% 초과의 심부전 환자들을 대상으로 한 EMPEROR-preserved 연구의 하위그룹 분석에서, 박출률 50% 미만인 군에서 50% 이상에 비하여 엠파글리플로진의 효과가 유의하게 나타났다.[59] SOLOIST 연구에서 소타글리플로진은 전체 박출률 범위의 환자에 대하여 일차 종말점의 위험이 강력하고 유의하게 감소하였다.[225] 특히 SOLOIST 연구와 SCORED 연구의 통합분석(pooled analysis)에서 박출률 경도 감소 심부전 환자군에서는 심혈관질환에 의한 사망, 심부전으로 인한 입원, 심부전으로 인한 긴급한 내원 등 일차 종말점 위험이 위약군보다 39% 낮았고, 심부전 병력이 있는 환자군에서는 43% 의미 있게 낮았다.[225] 단 소타글리플로진에 대한 연구는 당뇨병 동반 심부전 환자만을 대상으로 하였다는 한계점이

있다. 최근 다파글리플로진을 이용한 DELIVER 연구[JACC Heart Fail 2022;10:184-97]의 주요결과가 언론에 공개되고(https://www.medscape.com/viewarticle/973490) 학계의 발표를 기다리고 있는 중이며, 당뇨병과 관계없이 박출률 보존 및 경도 감소 심부전에서 일차 종말점인 심혈관계 사망 및 심부전악화를 감소시켰으므로 SGLT2 억제제를 이 같은 환자군에서 사용하는 것을 권고한다.

(8) 디곡신, 이바브라딘

기타 다른 약제로는 DIG 임상연구에서 정상 동율동 환자에 대하여 디곡신이 심부전으로 인한 재입원을 감소시켜 주는 경향을 보이기는 하였으나, 사망률을 감소시키지 못하였고, 심혈관계 사망을 증가시키는 경향을 보여 사용을 권고하기에는 근거가 부족하다. 또한 이바브라딘에 대해서도 어떤 결론을 내리기에는 근거가 없다.

(9) 기구치료

박출률 경도 감소 심부전 환자에서 심실재동기화 치료나 삽입형제세동기를 권유하기에는 근거가 부족하다. 심방중격단락 기구는 좌심실 박출률 40% 이상의 환자에서 안전한 것으로 보고되어 추후 대규모 연구가 더 필요하다.

Chapter

25 박출률 보존 심부전의 치료

핵심 권고사항

1. 동반 질환(고혈압, 심방세동 등의 심혈관계 질환 및 당뇨병, 신부전 등의 비심혈관계 질환)에 대한 선별 검사와 치료가 필요하다. (Class I, Level of Evidence C)
2. 울혈 증상이 있는 경우 이뇨제 치료가 필요하다. (Class I, Level of Evidence C)
3. 나트륨-포도당 공동수송체2(SGLT2) 억제제(empagliflozin 또는 dapagliflozin)는 당뇨병 유무와 관계없이 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 사망을 감소시키기 위해 투여하는 것을 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)
4. 안지오텐신수용체-네프릴리신 억제제(ARNI)는 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 사망을 줄이기 위해서 투여하는 것은 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)
5. 안지오텐신수용체차단제 또는 안지오텐신전환효소억제제는 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 사망을 감소시키기 위해 사용을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)
6. 베타차단제는 심혈관계 사망을 감소시키기 위해 사용을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)
7. 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)는 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 사망을 감소시키기 위해 사용을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)

박출률 보존 심부전 환자의 생존율은 박출률 감소 심부전 환자보다는 약간 높지만 여전히 낮은 편이며 심부전 악화에 의한 입원이나 질병 부담은 비슷한 것으로 알려져 있다.[226-228] 박출률 감소 심부전에 대해서는 다양한 약물과 기구 치료 등이 개발되어 점차 생존율이 개선되고 있으나, 박출률 보존 심부전에 대해서는 생존율 개선이 명확히 입증된 치료법이 최근까지도 보고된 바 없었다.[229-234]

박출률 보존 심부전 환자는 주로 고령의 여성에 많고, 고혈압, 심방세동, 허혈성 심장병 등의 심혈관계 질환이나 당뇨병, 신부전 등의

비심혈관계 질환이 흔하게 동반되는 것으로 알려져 있다.[232-234] 박출률 보존 심부전은 매우 다양한 원인에 의해 다양한 임상 양상(phenotype)을 보이며 특히 폐질환, 빈혈, 비만 등에 의해서도 비슷한 증상을 보일 수 있어 각각의 원인 질환을 우선적으로 감별하여 이에 대한 개별적 치료가 필요한 경우가 흔하다.[232-234]

비교적 최근까지 박출률 보존 심부전에서 질병의 경과를 호전시키는 치료에 대한 권고사항이 충분하지 않았던 만큼, 기존의 치료는 증상의 완화를 목표로 하였다. 울혈로 인한 증상에서는 이뇨제를 적절히 사용해야 하며 고리 이뇨제(loop diuretics)가 우선 추천되고,[61] 고혈압이 동반된 경우 티아지드(thiazide) 계통의 이뇨제가 유용할 수 있다.[235] 비만한 체구에서는 체중 감량과 운동 치료가 증상의 개선과 운동능력 개선에 도움을 줄 수 있다.[236,237]

최근 EMPEROR-Preserved 연구에서 EF >40%인 뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 II, III, or IV에 해당하는 5,988명의 박출률 보존 심부전 환자를 대상으로 기존의 일반적인 치료에 더하여 엠파글리플로진을 추가하였을 때 일차 종말점인 심혈관계 사망과 심부전 악화에 의한 입원을 유의하게 감소시키는 것으로 확인되었다.[59] Empagliflozin군에서 심혈관계 사망이 유의하게 감소하지는 않았지만 심부전에 의한 총 입원 횟수는 매우 유의하게 감소하였고 당뇨병 동반 여부와 관계없이 일관되게 예후를 개선시키는 것으로 확인되었다.[59] 또한 empagliflozin군에서 박출률 보존 심부전 환자의 삶의 질과 증상이 유의하게 개선되고 심부전 악화를 일찍부터 일관되고 유의하게 감소시키는 것으로 확인되었다.[238,239] 또 다른 SGLT2 억제제 연구로 DELIVER trial이 있고, EF > 40% 이상의 환자에서 다파글리플로진이 심혈관계 사망과 심부전에 의한 입원을 감소시킬 수 있을지에 대한 연구가 완료되었다. 그 결과가 주요 언론에 공개되고(https://www.medscape.com/viewarticle/973490) 학계의 발표를 기다리고 있는 중이며, 당뇨병과 관계없이 박출률 보존 및 경도 감소 심부전에서 일차 종말점인 심혈관계 사망 및 심부전악화를 감소시켰으므로 SGLT2 억제제를 이 같은 환자군에서 사용하는 것을 권고한다.[240]

미국 FDA에서는 최근 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(ARNI, sacubitril/valsartan)와 염류코르티코이드 수용체 길항제(spironolactone)의 사용을 정상보다 낮은 박출률(below normal)을 보이는 심부전 환자에서 사용 허가하였다. 이는 박출률 경도 감소 심부전과 박출률 보존 심부전을 아우르는 내용으로 ARNI에 관하여는 PARAGON-HF의 하위그룹 분석 결과에서 EF < 57%인 환자에서 심부전 입원율이 감소한 점과 또한 PARADIGM-HF와 PARAGON-HF의 메타분석에서 정상보다 낮은 심박출 심부전 환자에서 심혈관계 사망과 심부전 입원율 감소의 결과에 근거했다.[223,224,241] 염류코르티코이드 억제제에 관해서는 TOPCAT 연구의 하위그룹 분석을 통해 박출률 55% 이하의 환자에서 일차 종말점인 심혈관계사망과 심부전 악화에 의한 입원이 유의하게 감소한 결과에 근거하여 동일한 적응증으로 승인을 받았다.[242-244]

국내 KorAHF 연구를 통하여 박출률 보존

심부전 환자에서 안지오텐신수용체차단제나 안지오텐신전환효소억제제, 베타차단제 사용이 원내 사망률[222]과 생존 퇴원 후 사망률[245,246]을 감소시키는 것으로 확인되어 예후 개선을 위해 이러한 약제의 사용을 고려할 수 있다.

박출률 보존 심부전 환자에 대한 기구 치료로 심방 단락술이 비교적 활발히 연구되고 있는데 이는 좌심방과 우심방 사이의 혈액을 원활히 순환시켜 잠재적으로 폐울혈을 완화시키는 치료이다.[247-249] 이외에도 운동시 심박수가 따라오지 못하는 상태에 대하여 심박수 적응 조율 장치나 심장 재동기화 치료, 심근 수축력 조절 장치나 좌심방 조율 장치 등도 연구되고 있다.[250,251]

Chapter

26 우심부전의 진단과 치료

핵심 권고사항

1. 우심실 심근경색증을 동반한 ST분절 상승 급성심근경색증 환자에서 관상동맥 재관류를 시행해야 한다. (Class I, Level of Evidence A)
2. Group 1 폐동맥고혈압 환자에서 혈관확장제의 사용은 생존율 향상을 위해 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
3. 좌측 판막 수술 시 심한 삼첨판막 역류는 함께 교정해야 한다. (Class I, Level of Evidence C)
4. 우심부전 환자에서 울혈 증상이 있는 경우 이뇨제 치료가 필요하다. (Class I, Level of Evidence C)
5. 진단이 명확하지 않은 우심부전의 경우 우심도자술을 통해 혈역학적인 평가를 권고한다. (Class I, Level of Evidence C)
6. 부정맥 유발성 우심실 심근병증 환자 중 급사의 가능성이 높은 경우 제세동기를 권고한다. (Class I, Level of Evidence C)
7. 부정맥 유발성 우심실 심근병증 환자의 가족은 임상적 스크리닝과 유전자 검사가 권고된다. (Class I, Level of Evidence C)
8. 말초 관류 저하와 함께 저혈압이 동반된 우심부전 환자에서 승압제 and/or 강심제가 사용될 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)

우심부전은 우심실 및 우심방의 압력 상승과 체순환계 울혈과 관련이 있다. 우심부전은 좌심실의 충만(LV filling)에 문제를 일으켜 심실 상호의존성에 의해 궁극적으로 전신 심박출량을 감소시킬 수 있다.[252] 우심부전으로 정맥압이 상승하면 복부(특히 간)에 울혈이 발생하며 말초성 부종과 위장관계 증상(복부 팽만, 식욕 부진, 오심, 구토, 변비 및 복통), 복수가 생길 수 있다. 또 신장의 관류량이 적어져 소변량이 감소하고 고질소혈증이 생길 수 있다.[252,253]

우심실은 좌심실과는 뚜렷이 다른 해부와 생리를 가진 공간이다.[254] 우심실은 전신 정맥 복

귀와 폐 순환과 결합된다. 폐 순환의 압력은 일반적으로 전신 순환의 압력보다 훨씬 낮기 때문에 근육의 힘이 덜 필요하다. 따라서 우심실은 근육 섬유가 적게 필요하고 두께가 약 1/3로 좌심실보다 훨씬 얇다. 또한 정맥 복귀는 변동성이 있기 때문에 우심실의 수용성은 좌심실보다 좀 더 크다(약 10–15%). 두 심실은 중격을 공유하며 우심실 수축기 기능의 최대 40%는 중격 수축에 의존한다.[255]

1. 우심부전의 원인

정상 우심실 기능은 전 부하, 후 부하, 우심실 수축력, 심실 상호 의존성 그리고 심장 리듬 간의 상호 작용에 의해 결정된다. 우심부전은 우심실 후부하의 증가(폐 색전, 저산소증, 대사성 산증) 혹은 우심실 수축력 저하(심근염, 우심 허혈), 심실 상호 의존성(삼첨판막 역류에 의한 용적 과부하) 등에 의해 발생한다. 아래 표 1은 우심부전을 일으키는 기전과 원인이다.

표 1. 우심부전의 기전과 원인[256,257]

기전(mechanism)	원인(cause)
후부하의 증가	좌 심부전에 의한 폐고혈압 폐 색전, 만성 혈전색전성 폐고혈압 폐동맥고혈압 만성 폐질환 급성 폐손상/급성 호흡곤란 증후군 수면 무호흡, 비만성 저환기 증후군 기계 호흡 전신 우심 혹은 우심실 유출로 폐쇄가 있는(교정된) 선천성 심장병
수축력의 감소	우심실 경색/우심실 허혈 우심실 손상(수술전후), 전신염증반응증후군 심근염 심근질환(확장성 심근병증, 비후성 심근병증) 부정맥 유발성 우심실 심근병증 Ebstein anomaly
전부하의 이상	혈량 저하/혈량 과다 삼첨판막 역류 심낭 압전 기계 호흡 만성 좌–우 단락
심실 상호 의존성의 이상	심낭 질환 심낭 압전
리듬 이상	서맥 빈맥

2. 우심부전의 진단

(1) 임상 징후 및 신체검사

- 빠른 호흡, 청색증
- 경정맥압 상승(prominent V wave)
- 흡기에 경정맥압 상승(Kussmaul sign)
- 간 비대, 복수, 말초 부종
- 선천성 심장병 환자에게서 P2 sound
- 삼첨판막 역류가 존재할 경우 낮은 진폭의 전 수축기성 잡음

(2) 심전도

- 오른쪽 축 편차, R:S amplitude ratio of >1 in lead V1, R wave >0.5 mV in V1
- 우심방 확장: p-wave amplitude of >2.5 mm in II, III, aVF or >1.5 mm in V1
- 부정맥, 심방 조동

(3) 흉부 방사선 촬영

(4) 심장 영상검사

- 심초음파검사[258]: 우심실의 복잡한 기하학과 후 흉부 위치, 관찰자내 변동성으로 2차원 심초음파검사에 의한 우심실 기능의 정량화에 제한이 있다. TAPSE와 FAC, tricuspid annular systolic velocity도 각도에 영향을 받는다. 폐고혈압을 삼첨판막 역류에서부터 간접적으로 측정할 수 있다.

다음은 심초음파검사에서 우심실의 크기와 기능을 평가하는 지표들이다.

  - Linear RV basal dimension >4.2 cm: significant RV enlargement
  - RV end-diastolic wall thickness >5 mm in the subcostal view: RV hypertrophy
  - RVFAC <35%, RV tissue Doppler S′ velocity <10 cm/s at the plane of the tricuspid annulus: RV systolic dysfunction
  - Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) <17 mm
- 심장 자기공명영상(cardiac magnetic resonance imaging, CMR): CMR은 심장 전체의 3차원 단층촬영을 제공하며 선천 질환자를 포함한 우심실의 용적, 질량 및 우심실 기능의 정량적 비침습적 측정을 위한 표준이 된다.[257]

(5) 우심기능의 혈류역학적인 평가(표 2)

주로 LVAD 수술 후 몇 가지 혈류역학적 변수가 우심부전의 위험인자로 확인되었다.

3. 우심부전의 치료 (그림 1)

이러한 우심부전 치료에서 가장 중요한 것은 정맥 울혈을 완화하는 것이며, 따라서 이뇨제가 첫 번째 선택이 될 수 있다. 노르아드레날린 및 수축 촉진제는 혈역학적으로 불안정한 낮은 심박출인 경우 사용할 수 있다. 심근의 충만압을 낮추는 수축 촉진제(levosimendan, phosphodiesterase type III inhibitors: milinone)가 우심부전에 선호된다. 그러나 이러한 수축 촉진제는 동맥 저혈압을 일으킬 수 있으므로 노르에피네프린과 함께 사용할 수 있다.[252] 우심 용적에 대한 평가, 전부하, 심근의 수축력 그

리고 우심실의 후부하를 약물로 관리해야 하며 필요한 경우 기계적 순환보조장치(mechanical circulatory support, MCS)를 고려할 수 있다.[265] 우심실의 후부하를 줄이기 위해 폐순환과 좌심 충만압(LV filling pressure)의 이상 소견에 대해 인지하고 교정해야 한다.

표 2. 우심기능의 혈류역학적인 평가

Variable	Calculation	Thresholds
RAP	RAP (or CVP)	> 15 mmHg (RHF after LVAD)[259]
Right-to-left discordance of filling pressures	RAP:PCWP	> 0.63 (RHF after LVAD)[260]
PA pulsatility index	(PASP-PADP) / RAP	< 1.85 (RHF after LVAD)[261]
RV stroke work index	(MPAP-CVP) × SVI	< 0.25-0.30 mmHg · L/m^2 (RHF after LVAD)[262]
PVR	(MPAP-PCWP) / CO	> 3.6 WU (RHF after LVAD)[263]
PA compliance	SV / (PASP-PADP)	< 2.5 mL/mmHg[264]

CO indicates cardiac output; CVP, central venous pressure; LVAD, left ventricular assist device; MI, myocardial infarction; MPAP, mean pulmonary artery pressure; PA, pulmonary artery; PADP, pulmonary artery diastolic pressure; PAH, pulmonary artery hypertension; PASP, pulmonary artery systolic pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RAP, right atrial pressure; RH, right-sided heart; RHF, right-sided heart failure; RV, right ventricular; SV, stroke volume; SVI, stroke volume index (SVI=cardiac index/heart rate); and WU, Woods units.

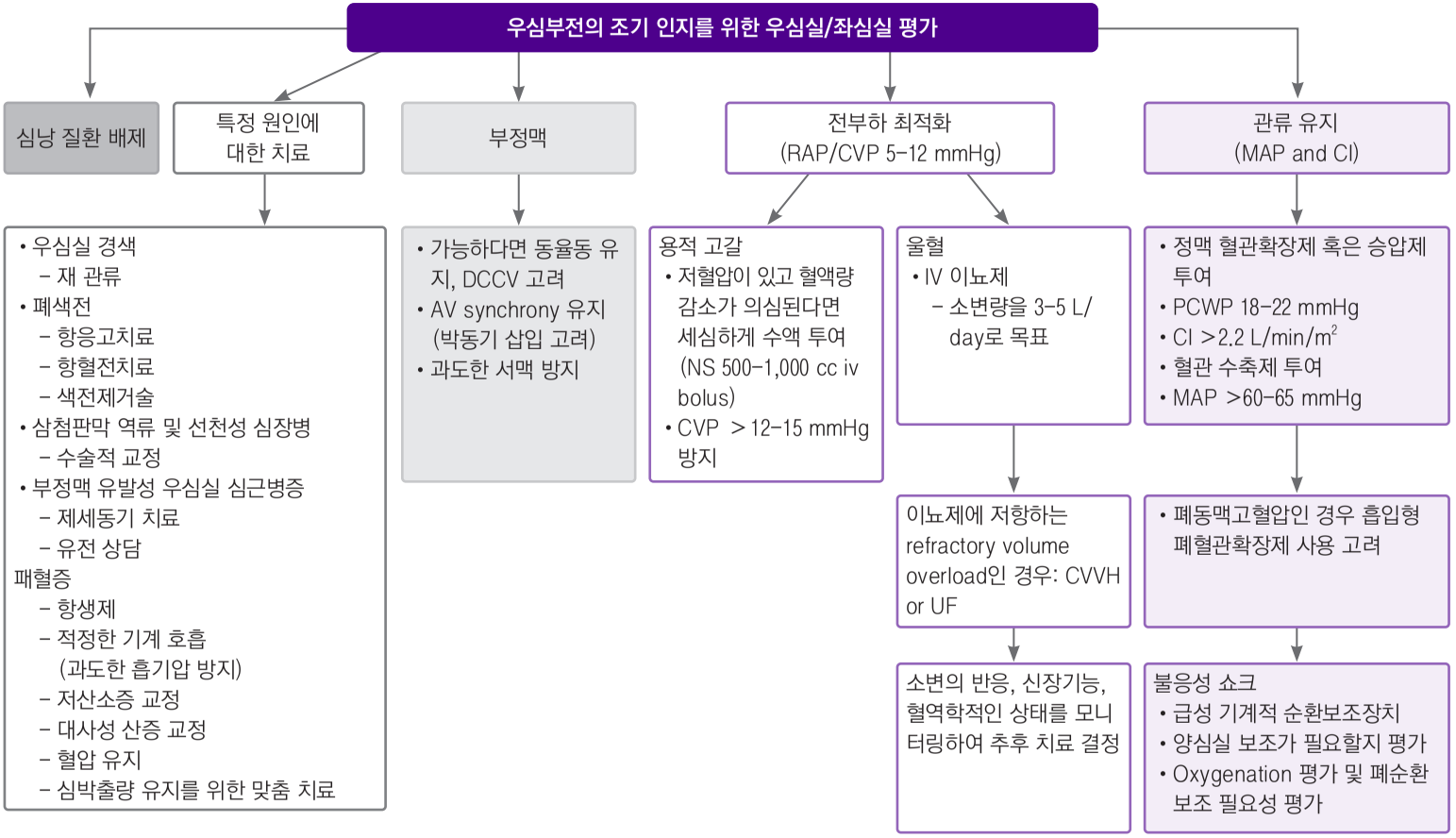

그림 1. 우심부전의 치료

AV indicates atrial-ventricular; CI, cardiac index; CVP, central venous pressure; CVVHF, continuous venovenous hemofiltration; DCCV, direct current cardioversion; IV, intravenous; MAP, mean arterial pressure; NS, normal saline; PAH, pulmonary arterial hypertension; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PM, pacemaker; RAP, right atrial pressure; RHC, right-sided heart catheterization; RV, right ventricular; UF, ultrafiltration.

Chapter

27 심근염

핵심 권고사항

1. 치료에도 불구하고 빠르게 진행하는 원인불명의 급성 중증 심부전의 경우, 심근염을 감별하기 위해 심장내막 조직검사가 권고된다. (Class of I, Level of Evidence B)
2. 거대세포심근염, 호산구성심근염 등이 의심되는 경우 심장내막 조직검사는 진단과 예후 평가를 위해 도움이 될 수 있다. (Class of IIa, Level of Evidence C)
3. 심장 자기공명영상(cardiac magnetic resonance imaging, CMR)검사는 심근염 의심 환자에서 시행하는 것은 도움이 될 수 있다. (Class of IIa, Level of Evidence C)
4. 심근염 환자에서 일반적인 면역억제치료는 생존율 향상에 도움이 되지 않는다. (Class of III, Level of Evidence B)

1. 심근염의 정의

심근염(myocarditis)은 심장의 기능저하와 심실의 재형성(remodeling)을 동반하는 심장의 염증, 괴사 상태를 말한다.[266] 일부 전격성 심근염을 제외하면 대부분 급성 심부전을 일으키고 완치되어 예후가 좋으나 만성적인 경과를 거칠 경우 만성적인 좌심실 박출률 감소 심부전의 원인이 될 수 있다. 심근염이 심부전의 원인인 경우는 나이와 지역에 따라 보고는 다르지만, 약 0.5–4% 정도로 알려져 있다.[267,268] 성인 확장성 심근병증의 9–30%에서 심장내막 조직검사로 증명된 만성적인 염증이 발견되었다고 보고된 바 있다.[268,269] 급성 심근염의 전형적인 증상은 흉통, 호흡곤란, 심계항진, 실신 등 비특이적이며 심할 경우 심인성 쇼크가 오기도 한다.[270] 바이러스 감염이 가장 흔하지만, 약물에 대한 과민반응, 루푸스, 척–스트라우스 증후군(Churg–Strauss syndrome) 같은 자가면역 질환 역시 심근염의 원인이 될 수 있다.

표 1. 급성 심근염의 원인

감염증	바이러스	Cardiotrophic: adnovirus, enterovirus (coxsackievirus, echovirus)
		Vasculotropic: Parvovirus B19
		Lymphotropic: human herpes virus-6, Epstein-Barr virus, CMV
		Cardiotoxic: Hepatitis C virus, HIV, Influenz virus
		ACE2-tropic: corona virus
	기타	Borrelia, Coxiella burnetii (Q-fever)
전신질환	자가면역질환	Sarcoidosis, giant cell myocarditis, eosinophilic myocarditis, SLE, ANCA-positive vasculitis, rheumatoid arthritis
독소/약물	약물	Immune check point inhibitors, anthracyclines, clozapine, adrenergic drugs, 5-fluorouracil
	기타 물질	Alcohol, amphetamine, cocaine

2. 심근염의 진단

심근염진단에서 확진 검사(gold standard)는 심내막조직검사(endomyocardial biopsy, EMB)이다. 이때 반드시 관상동맥질환, 판막질환, 선천성 심장병은 배제해야 한다. 비침습적 검사 중에서 심장 자기공명영상(cardiac magnetic resonance imaging, CMR) 역시 진단에 큰 도움이 되지만, 병의 원인을 확실히 파악하는 데는 조직검사가 더 유용하다. EMB는 좌 또는 우심실에서 적어도 5-7개의 샘플을 얻어야 하며, 이 중 3개는 병리검사, 2개는 감염(DNA, PCR), 2개는 RNA 검사를 보내는 것이 추천된다.[266] 이때 parvovirus B19, HHV4, HHV6, enteroviruses, adenovirus and coxsackievirus 같은 심장편향성(cardiotropism)을 가지는 바이러스들은 quantitative viral PCR genome 분석으로 확인하고, CMV, HIV, Borrelia, Coxiella burnetii (Q열) SARS-CoV-2는 의심될 때 추가한다. 바이러스 mRNA 검사의 경우는 활발한 복제기에 있을 때는 검출이 가능하지만, 민감도는 낮다.

전통적으로 Dallas criteria에 따라 심근 내에 염증세포의 침윤과 심근세포의 손상이 관찰된다면 활동성 심근염으로 확진이 가능하다.[271] 2013년 ESC Working Group on myocardial and pericardial disease에서 심근 조직의 염증성 침윤에 대하여, '1 mm^2당 최대 4개의 단핵구와 7개 이상의 CD3 양성 T 림프구를 포함하는 14개 이상의 백혈구'로 좀 더 정량화된 진단기준을 제시하였다.[272] EMB에서 거대세포(giant cell)나, 호산구(eosinophil)의 침윤 여부 또한 확인해야 하며 이는 치료법의 선택이나 예후 예측에 도움이 된다.

CMR은 심근염이 의심되는 환자에서 EMB를 대체할 수 있지만, 활력징후가 불안정한 환

표 2. 심근염의 진단과 치료에서 CMR과 심내막조직검사의 선택

	CMR	심장내막조직검사
심인성 쇼크	(–)	++
합병증을 동반한 급성 심근염	+	–
불안정한 부정맥을 동반한 급성 심근염	(–)	+
염증성 확장성 심근병증	+	++ (치료제 결정 시)
치료에 대한 반응 평가	+	(+) (치료 실패인 경우)

자나 인공호흡기가 적용된 환자에서는 검사에 제한이 있다. 2018년 개정된 Lake Louise Criteria II에 따르면 아래 두 가지 항목을 다 만족하여야 CMR로 심근염 진단이 가능하다. (1) T2 연관 영상 중, T2 강조영상에서 국소/전반적인 SI 상승 또는 SI ratio ≥2, T2 지도화(mapping) 영상에서 relaxation time 증가, (2) T1 연관 영상 중, T1 지도화 영상에서 국소/전반적인 조영 전 T1 relaxation time 또는 ECV 증가, 또는 LGE의 비허혈성 분포패턴.[273] 대개 증상 발생 후 2주가 지나면 CMR에서 ECV의 증가와 LGE를 관찰할 수 있으며, 만성적인 경과를 보이는 심근염에서는 지속적으로 염증이 있다 하더라도 T1/T2의 상승이 없을 수 있다.[273,274] CMR과 조직검사를 언제 어떻게 할지에 대한 전문가의 견해를 정리하면 표 2와 같다.[275]

3. 심근염의 치료와 추적 관찰

심근염은 정도와 원인에 따라 다양한 임상양상을 나타내므로, 이에 따라 치료방법도 바뀌게 된다. 조직검사 후 염증과 바이러스 유무에 따라 치료의 큰 틀을 결정한다(표 3). 가장 기본이 되는 치료는 환자의 심부전 상태로, 위험도를 파악하여 검사와 치료를 진행한다(그림 1). 초기에 트로포닌 상승과 심기능 저하의 증거, 부정맥이 동반된 심부전 증상이 있는 경우 적어도 48시간 입원 경과 관찰이 필요하다. 명확한 근거는 없으나 급성 심근염에서 수축력 저하가 저명할 경우에는 박출률 감소 심부전에 준한 약물치료를 하는 것이 추천된다. 면역억제요법은 관습적으로 사용해서는 안 되며, 특정 환자군에 선택적으로 사용해야 한다.[276] (표 3)

심인성 쇼크가 발생하거나, LVEF가 30% 이하로 심한 저하를 보이면서 lactate 증가 등 조직저산소증(tissue hypoxia)의 증거가 있고, LVEF가 30–40% 정도로 중등도의 저하가 있더라도 심실빈맥이나 세동, 완전방실전도차단 등의 중증부정맥을 동반하는 경우에는 ECMO (V–A), IABP 같은 임시형 기계적 순환보조장치(temporary mechanical circulatory support)의 적용을 준비해야 한다. 국내의 한

표 3. 심내막 조직검사 결과에 따른 심근염 환자 치료

조직소견	바이러스검사	진단	표준치료	원인에 따른 맞춤치료	
염증 양성	바이러스 양성	Adenovirus Enterovirus	심부전의 상태에 따른 치료 (그림 1)	항바이러스치료	인터페론 베타
		HHV6 ciHHV6			Ganciclovir, acyclovir, valacyclovir
		Parvovirus B19		DNA 지속 시 IVIG 고려 심한 염증일 경우 면역억제치료	
				전신증상 지속 시 IVIG 고려	
	바이러스 음성	거대세포 심근염		기생충성일 경우 albendazole hypersensitivity일 경우 의심약제 중단	
		사르코이드증			
		호산구성 심근염			
		염증성 확장성 심근병증 (> 3개월)		스테로이드 고려	
염증 음성	바이러스 양성	바이러스 잠복기		—	
	바이러스 음성	심근염 후 회복상태		—	
		확장성 심근병증		유전자검사 고려	

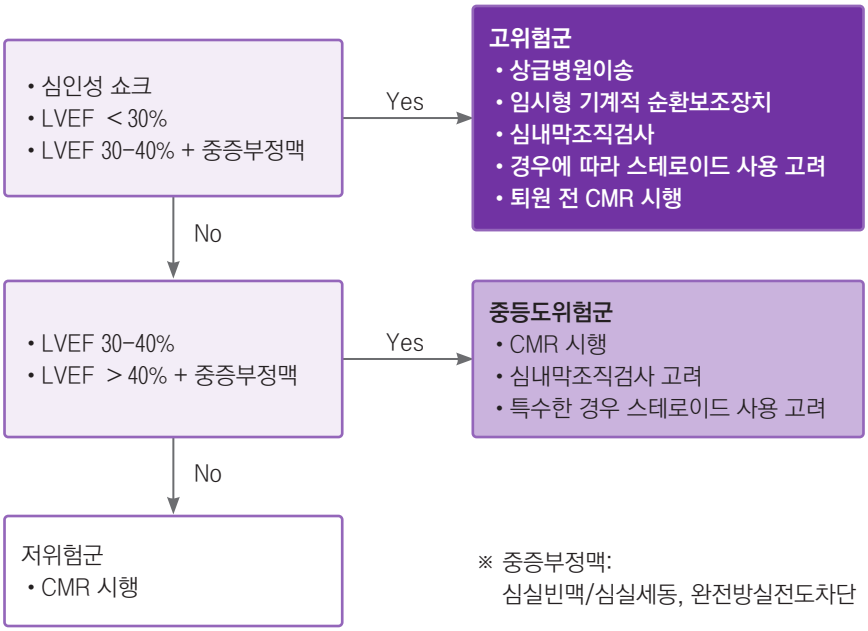

그림 1. 심근염 의심환자 치료 모식도

연구에서는 ECMO 적용이 필요했던 전격성 심근염 환자에서 SOFA 점수가 12점 이상, CK-MB가 94.74 mg/dL로 초기에 높았던 경우에 퇴원 전 사망률이 더 높은 것으로 분석하였다.[277] 분석 대상군이 적기는 하지만, 심근염의 초기 증상부터 쇼크까지 빠르게 진행한 환자가(약 7일) 더 빠르게 회복되어 기계이탈이 가능한 경향이 있다고 보고된 바 있다.[278] 적절한 약물치료와 기계적 순환보조장치를 유지했음에도 2-3주 이상 심기능이 회복되지 않는 전격성 심근염의 경우에는 지속형 좌심실보조장치(durable LVAD) 또는 심장이식을 고려해야 할 수 있다.[276] 림프구 침윤 심근염 환자에서의 심장이식 결과는 다른 심부전 환자에서의 이식과 큰 차이가 없다고 보고되었다.[279]

일반적으로 심근염 환자 중 40-60%는 급성기를 지나 완전히 회복되지만 대략 20% 정도의 환자는 심부전이 계속 진행하여 수년 내 확장성 심근병증으로 이행된다고 알려져 있다.[280] 따라서, 심기능이 회복되고(LVEF >50%) 부정맥이 사라진 후 적어도 6개월간은 심부전 치료를 유지하며, 4년간 매년 심전도와 심초음파검사 추적관찰이 추천된다.[266,268]

Chapter

28 심장 아밀로이드증

핵심 권고사항

1. Tafamidis는 유전자 변이가 확인된 유전형(hereditary) ATTR 아밀로이드증에서 뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 I-III 증상이 있을 때 증상완화 및 심혈관계 관련 사망 및 입원을 줄이기 위하여 투약이 권고된다. (Class I, Level of Evidence B)
2. Tafamidis는 유전자 변이가 없는 정상형(wild type) ATTR 아밀로이드증에서 NYHA I-III 증상이 있을 때 증상완화 및 심혈관계 관련 사망 및 입원을 줄이기 위하여 투약이 권고된다. (Class I, Level of Evidence B)

1. 진단

아밀로이드증은 우리나라의 연령표준화 발생률은 100,000명당 0.5명으로 드문 질환이지만, 심장 침범하였을때 심부전의 원인이 될 수 있으며, 현재까지도 과소 진단되는 질환이다.[281] 아밀로이드증은 단백의 misfolding으로 인한 비정상적인 단백질 구조가 축적되어 장기의 기능이상이 유발되는 질환이다. 대표적으로 심장 아밀로이드증을 유발하는 아밀로이드 단백은 경쇄 면역 글로불린(light chain immunoglobulin, AL)과 transthyretin (ATTR)이 있다.[282-284] 심장 아밀로이드증은 운동성 호흡곤란, 실신, 흉통, 부정맥 등의 증상으로 나타날 수 있으며 표 1과 같은 임상 증상이나 징후가 동반되었을 때 의심할 수 있다.

심장아밀로이드증이 의심될 경우 그림 2의 순서로 심장아밀로이드증을 진단할 수 있다.

표 1. 심장 아밀로이드증이 의심되는 임상 증상 및 징후[31,285,286]

	임상 증상/징후	
심장	혈압이 낮거나 과거 고혈압이었으나 정상혈압으로 약 없이 조절됨[1,2]	에코: 심근의 granular sparkling, 우심실벽의 두께 증가, 판막 두께 증가, 심낭삼출, longitudinal strain 감소와 apical sparing pattern[1,2]

표 1. (계속)

심장	ECG: Pseudoinfarct pattern, low/decreased QRS voltage to degree of LV thickness, AV conduction disease[1,2]	CMR: subendocardial late gadolinium enhancement, native T1 값의 상승, extracellular volume 증가[1,2]
	혈액검사: NT-proBNP의 상승, 지속적으로 상승된 troponin[1,2]	
심장외	말초신경이상[1,2]	양측 carpal tunnel syndrome[2]
	자율신경계이상[1,2]	Biceps tendon 파열[2]
	신부전[1]	요추척추관협착[2]
	단백뇨[1]	가족력이 있는 경우[2]
	멍이 잘 듬[1]	유리체 혼탁(Vitreous deposit)[2]
	대설증(macroglossia)[1]	

1) AL 아밀로이드증에서 흔하게 동반, 2) ATTR 아밀로이드증에서 흔하게 동반.
CMR, cardiac magnetic resonance imaging.

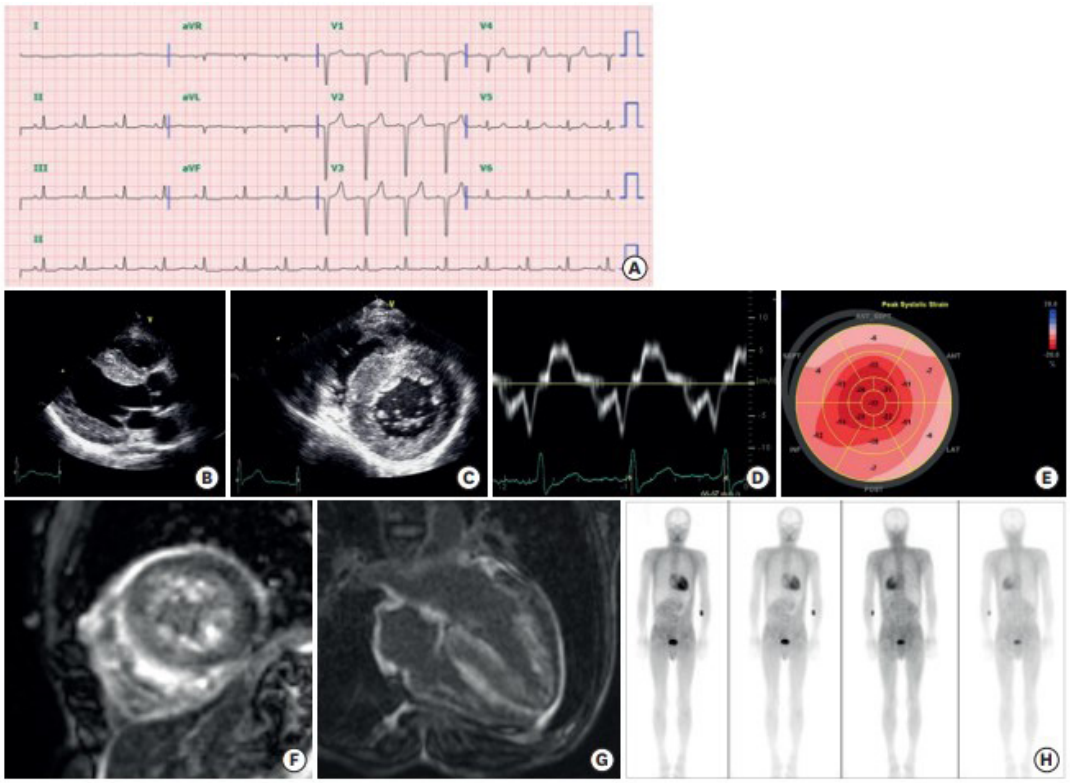

그림 1. 전형적인 심장 아밀로이드증 환자의 검사 소견[281]

(A) 심전도: 낮은 전기 전압과 pseudo infarct pattern.
(B)~(E) 심초음파검사상 이완기능장애와 두꺼운 벽의 두께, GLS상 apex sparing.
(F)~(G) CMR상 미만성 후기 가돌리늄 조영증강.
(H) 핵의학 검사상 심근 uptake.

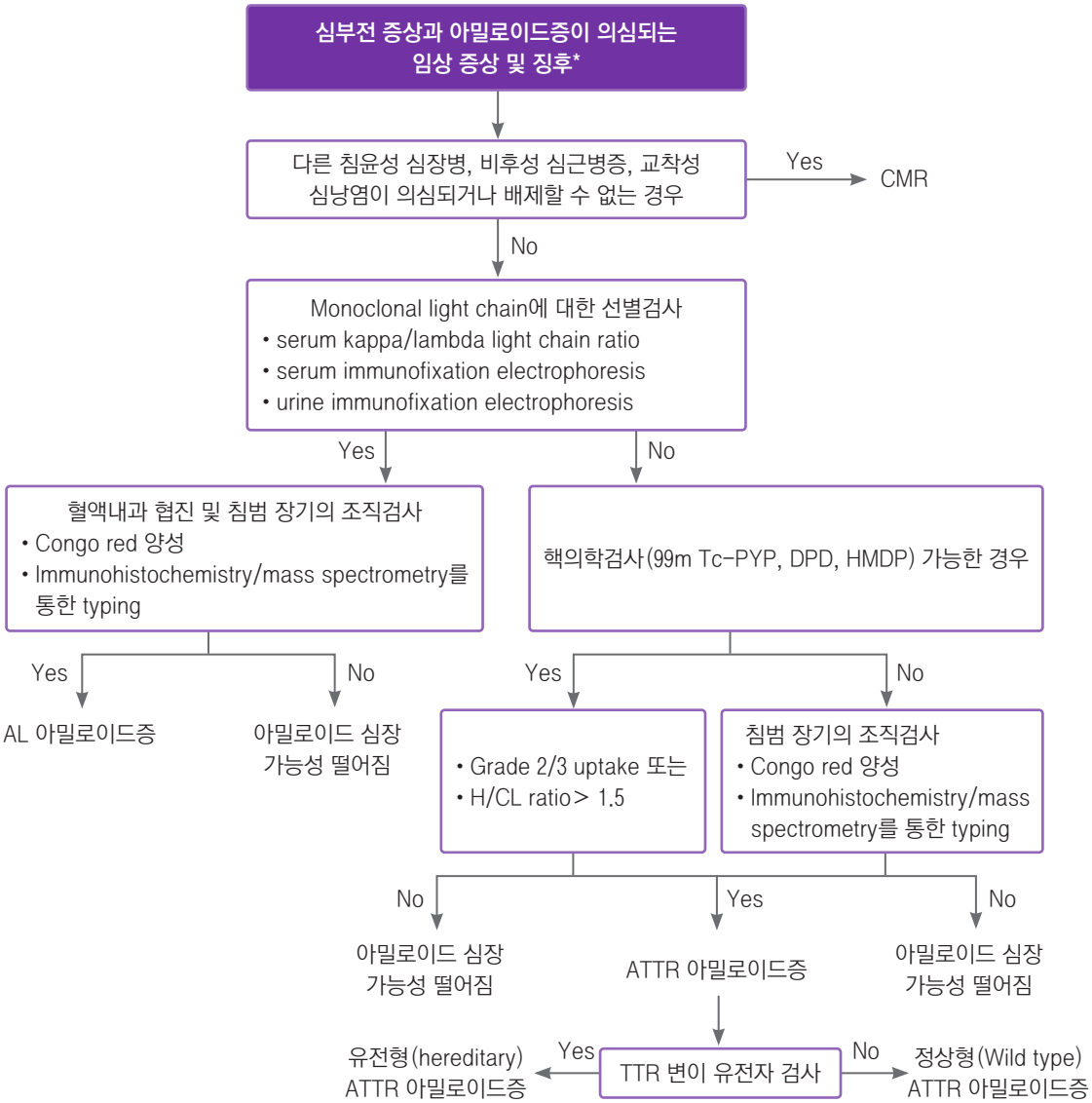

그림 2. 심장 아밀로이드증 진단 알고리듬[283]

2. 치료

(1) 심부전에 대한 치료

심부전 증상에 대해 이뇨제로 조절할 수 있고 정상 체액량을 유지하는 것이 치료의 목표이다. 기립성 저혈압 증상으로 이뇨제 투약이나 증량의 어려움이 있을 수 있다. 베타차단제, 디지털리스, 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제, 또는 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(ARNI) 투약 시 저혈압이 유발될 수 있고 저혈압/서맥으로 중단하는 경우가 많으며, 심장 아밀로이드증에서 역할이 정립되

어 있지 않다.[284,286] 칼슘통로차단제 역시 심각한 저혈압, 피로감을 유발할 수 있어 투약하지 않는 것이 권고된다.[287]

아밀로이드 침착이 심방벽에 있는 경우 심방의 전기기계적 해리(electromechanical dissociation)가 유발되어 색전의 위험이 높아진다. 심방세동의 과거력이 있는 경우 반드시 항응고제를 투약해야 한다. 현재까지 정상 동율동(sinus rhythm)일 경우 항응고제 투약이 이득이 있는지에 대한 근거는 없다.[288] 아미오다론은 심장 아밀로이드증 환자에서는 선호되는 부정맥 약제이다.[284]

표 3. 아밀로이드증의 치료[281]

	Treatment	Compounds	Drugs
AL	Anti-plasma cell therapies*	Alkylating agent	Mephalan, cyclophosphamide
		Proteasome inhibitors	Bortezomib
		Immunomodulator	Lenalidomide
		Anti-CD38 monoclonal antibody	Daratumumab, Isatuximab
ATTR	TTR silencers	siRNA (Patisiran)	*Approved for ATTR polyneuropathy* *Limited data in ATTR-CA*
		ASO (Inotersen)	Approved for ATTR polyneuropathy
	TTR stabilizers	Diflunisal	Effective in ATTR polyneuropathy Limited data in ATTR CA (off-label use) Restrictive to patients without significant renal dysfunction or thrombocytopenia Significant bleeding may occur with concurrent use of anti-coagulant: consider administration with PPI
		Tafamidis	FDA approval for ATTR-polyneuropathy and ATTR CA (both hATTR and wATTR)
	TTR amyloid fibril distruption / extraction	Doxycycline/TUDCA	Being evaluated in a clinical trial
		PRX004	A monoclonal antibody that binds and potentially removes ATTR deposits in development

* High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation is generally reserved for suitable CA and consultant from cardiology is important because stem cell collection is often accompanied by fluid retention and atrial arrhythmia followed by chemotherapy.

AL, immunoglobulin light chain amyloidosis; ATTR, transthyretin amyloidosis; TTR, transthyretin protein; siRNA, small interfering RNA; ASO, anti-sense oligonucleotide; TUDCA, tauro-deoxycholic acid; PPI, proton pump inhibitor.

(2) 아밀로이드 단백에 대한 치료

AL 아밀로이드증은 원인이 되는 형질세포 이형성에 대하여 항암치료나 조혈모세포이식이 주된 치료법이다.

ATTR 아밀로이드증의 경우 TTR 단백의 안정화 또는 TTR 단백의 생성을 감소시키는 것이 치료의 주된 목표가 된다. Tafamidis는 주로 NYHA I 또는 II의 증상이 있었던 유전형(hereditary) 및 정상형(wild type) TTR 심장 아밀로이드증에서 전원인 사망률(all-cause mortality) 및 심혈관 관련 입원을 감소시켰다.[289,290] IV patisiran이나 SC inotersen은 유전형 ATTR 아밀로이드증 환자에서 신경병증과 심근병증이 모두 있는 경우에 고려할 수 있다.[291,292]

Chapter

29 심근병증(확장성 심근병증, 비후성 심근병증)

1. 확장성 심근병증

확장성 심근병증은 고혈압이나 판막질환과 같은 압력 혹은 용적 과부하가 없고, 수축 기능의 저하를 초래할 정도의 관상동맥질환이 없는 상태에서 좌심실 혹은 좌우심실의 확장과 수축 기능의 저하를 특징으로 하는 심장 근육의 질환이다. 우리나라 심부전 레지스트리에서 확장성 심근병증이 차지하는 비율은 15-23% 정도로 알려져 있다. 보통 심부전으로 진단될 때는 심한 수축 기능의 저하와 심실 재형성을 보이고, 장기간에 걸쳐 심근병증이 진행된 것으로 보여 예후가 좋지 않다고 생각되었으나 지난 30년간 다양한 기전의 심부전에 대한 약물치료와 기구 치료의 발전으로 심실의 역재형성(reverse remodeling)이 환자의 1/3에서 관찰되고, 10년 생존율도 85%에 이를 정도로 예후가 개선되었다.[293,294] 하지만 수축 기능이 호전된 환자에서 심부전에 대한 약물치료를 중지하면 6개월 이내에 약 44%에서 수축 기능 저하와 심실 재형성이 재발되어, 지속적인 심부전 관리가 필요한 질환이다.[14]

확장성 심근병증은 유전적 혹은 후천적 다양한 원인에 의해서 발생된다. 보고에 따라서는 20-40%의 환자에서 다양한 유전자의 돌연변이가 관찰되고, 비가족성 확장성 심근병증의 10% 이상에서 유전자 돌연변이가 관찰된다.[295] 다양한 후천적 원인에 의한 심근 손상에 의해서도 확장성 심근병증이 발생할 수 있다. 심근염을 일으키는 감염성 질환, 자가면역 질환에 의한 심근의 손상, 알코올이나 중금속 등의 독성물질, 심근 독성을 보이는 항암제와 약제, 당뇨병과 갑상선질환 등의 내분비/대사질환과 주산기에 발생하는 심근병증 등에 의해 확장성 심근병증으로 표현될 수 있다.[295]

확장성 심근병증의 병력 청취로 전신질환의 유무, 알코올 등의 심근 독성 물질이나 약 복용력, 심근병증 혹은 신경근육병에 대한 가족력, 50세 미만에서의 급사 가족력 등을 확인하여야 한다. 심초음파검사로 심실의 확장과 수축 기능 저하를 정량적으로 평가할 수 있다. 또한 심실내 혈전 유무, 승모판막/삼첨판막 역류 평가, 우심실 수축 기능 평가 등으로 예후를 평가할 수도 있다. 심장 자기공명영상(cardiac magnetic resonance imaging, CMR)검사로 심근 구조 평가와 심근내 부종, 염증, 섬유화 정도를 평가할 수 있고, 침윤성 질환에 대한 정보를 얻을 수 있다. 관상동맥질환이 의심되거나

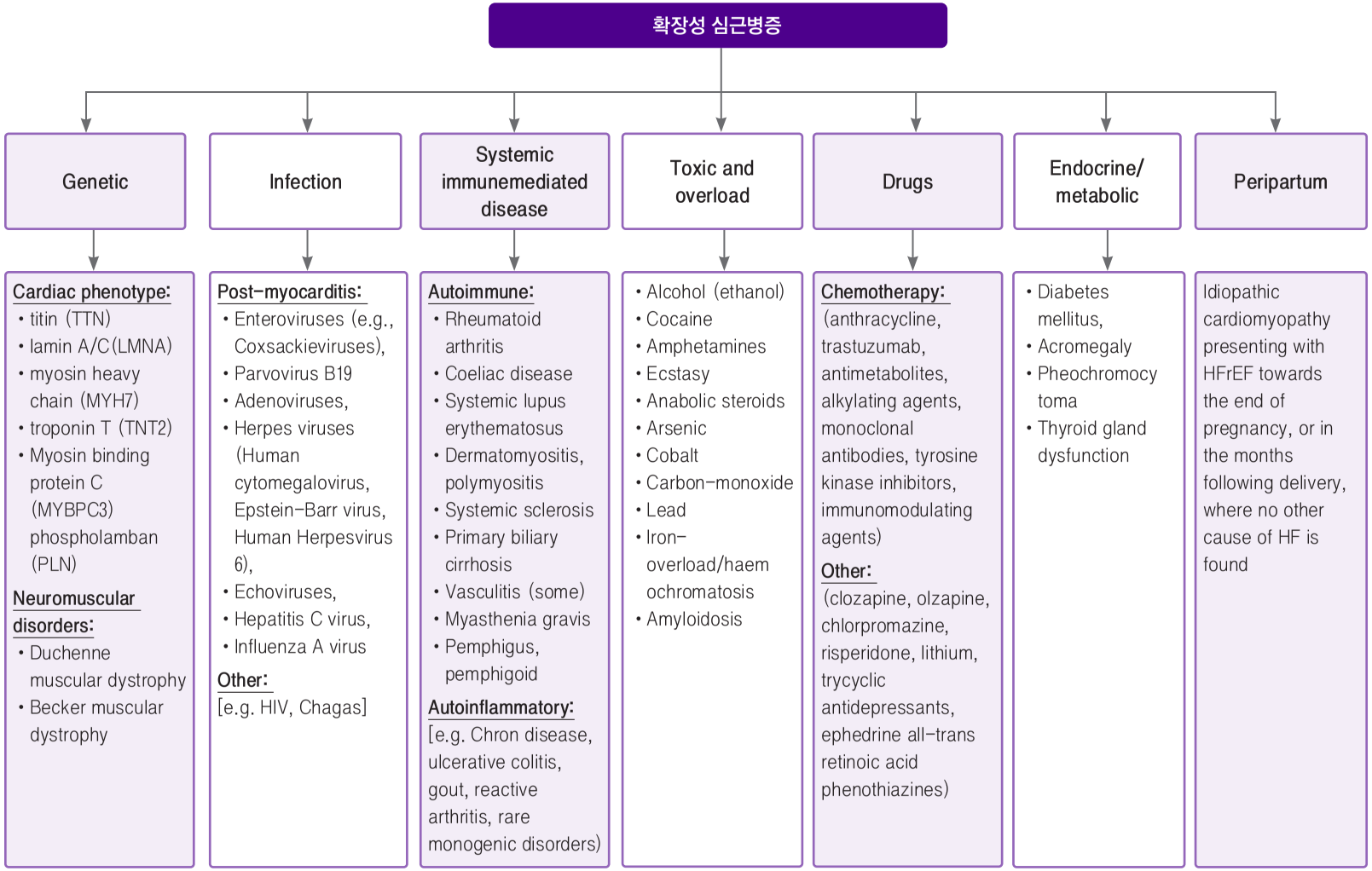

그림 1. 확장성 심근병증의 다양한 원인[295]

배제하기 위해서 관상동맥 컴퓨터단층촬영 혈관조영술 혹은 관상동맥조영술을 할 수 있다. 심근내막 조직검사는 거대세포 심근염(giant cell myocarditis), 호산구 심근염, 사르코이드증(유육종증), 혈관염 등 자가면역질환 혹은 축적병(storage disease) 등이 의심되는 경우 시행할 수 있다.

확장성 심근병증으로 첫 진단 후 자연 경과는 (1) 심실의 구조와 기능이 회복되는 경우, (2) 심부전 증상이 안정되면서 심실의 수축기능이 호전 혹은 안정화되는 경우, (3) 말기 심부전으로 진행하거나 심장이식을 받는 경우로 나누어질 수 있다. 앞서 기술한 바와 같이 다양한 기전의 심부전 약물치료의 발전으로 확장성 심근병증의 예후가 많이 개선되었지만, 지속적인 관리가 필요하다.

확장성 심근병증의 치료는 심부전에 따른 치료와 원인 질환에 대한 치료가 있다. 약물치료는 일반적인 심부전 치료 약물에 대한 심부전 지침에 따르고, 심율동전환 제세동기와 심장재동기화 치료는 진료지침의 해당 내용을 따르도록 한다.

2. 비후성 심근병증

비후성 심근병증은 심실의 압력 과부하가 없는 상태에서 심실 벽 두께가 15 mm 이상이거나 비후성 심근병증 가족력이 있는 사람에서 13 mm 이상으로 정의된다. 비대칭적 심실중격 비후를 특징으로 보이는 경우가 많고, 약 40–70%에서는 승모판막의 수축기 전방운동에 의한 좌심실유출로폐쇄를 보인다. 좌심실유출로 폐쇄는 안정 시 혹은 운동부하 시에 좌심실유출로의 압력차가 30 mmHg 이상일 때로 정의한다.

비후성 심근병증의 약 60%에서는 근육원섬유마디를 구성하는 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 5–10%에서는 다양한 유전병, 신경근육질환과 세포질내 축적질환 등이 원인이며, 30%에서는 기저 원인을 찾기 어렵다.

비후성 심근병증의 자연경과는 매우 다양하여 60세 이후에 증상이 없이 진단되기도 하고, 30–40%에서는 급사, 심실빈맥, 심부전, 심방세동, 뇌졸중 등을 보이고, 젊은 나이에 진단된 경우에 증상 발현의 위험이 높다.[296] 비후성 심근병증은 대부분에서 박출률 보존 심부전으로 임상적 양상을 보이고, 일부에서는 박출률 감소 심부전으로 진행한다. 심부전 증상은 심방세동과 같은 빈맥, 심근 허혈, 승모판막 역류, 탈수 혹은 갑상선 기능항진증과 같은 동반 질환에 의해 악화될 수 있다. 심부전 증상 이외의 다양한 전신 증상을 보이는 경우에는 다양한 유전병과 세포질내 축적질환 등에 대한 진단적 접근을 해야 한다.

심초음파검사는 비후된 심근의 범위와 두께를 확인할 수 있고, 좌심실유출로의 압력차를 측정하고, 승모판막의 수축기 전방운동과 승모판막 역류 정도, 좌심실의 이완 기능과 폐고혈압 정도를 평가할 수 있다. 심장 자기공명영상검사는 급사의 위험인자 중 하나인 심실 벽의 두께를 보다 정확하게 측정할 수 있고, 심근의 국소적인 비후 정도도 평가하며, 심첨부의 심

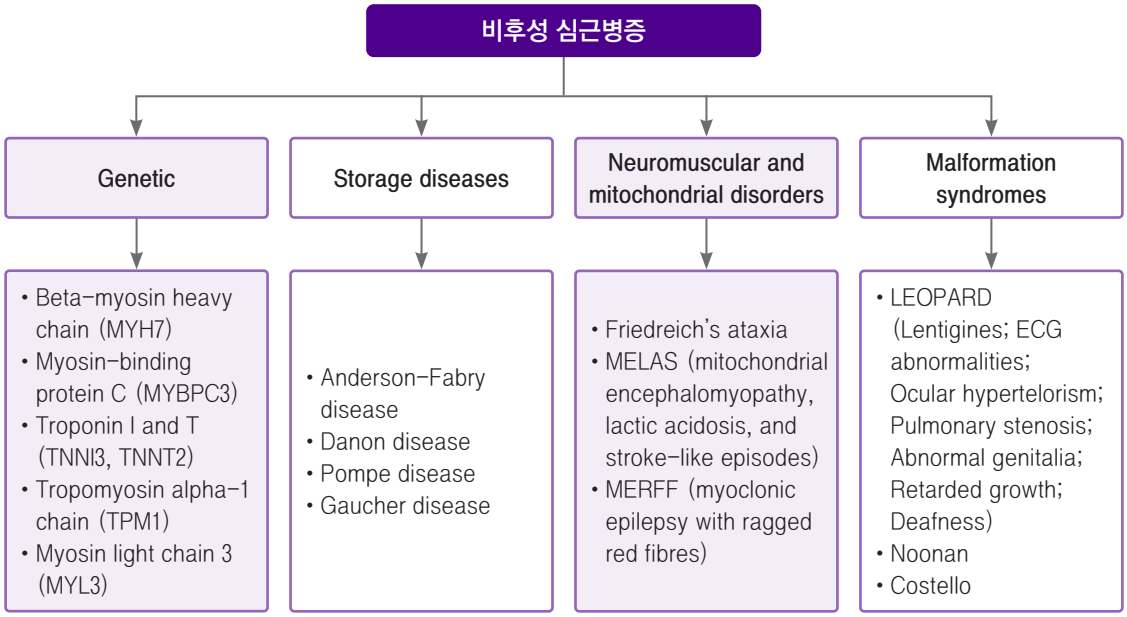

그림 2. 비후성 심근병증의 다양한 원인[295]

실류(LV apical aneurysm) 유무도 확인 가능하다. 또한 후기 가돌리늄 조영증강을 정성 혹은 정량적으로 평가하여 급사의 위험도를 평가할 수 있다. 후기 가돌리늄 조영증강이 좌심실 질량의 15% 이상이면 급사의 위험이 2배 증가하고,[297] 후기 가돌리늄 조영증강이 없으면 급사의 위험은 낮은 것으로 평가할 수 있다. 좌심실유출로폐쇄에 의한 증상으로 심실중격 절제술을 계획할 때 좌심실유출로의 구조와 비후 범위, 유두근의 비후 및 위치 이상, 더부근다발(accessory muscle bundle) 혹은 승모판막 건삭의 이상 유무 등을 평가하여 수술적 방법과 범위를 결정하는 데 도움을 준다.[296] 또한 심장자기공명영상검사는 좌심실비대의 형태 및 위치의 차이와 후기 가돌리늄 조영증강의 형태와 분포의 차이를 통해 유전성 심근병증(리소좀 혹은 당원 축적병) 혹은 침윤성 심근병증(아밀로이드증, 사르코이드증) 등을 감별할 수 있는 단서를 제공한다. 심근내막 조직검사는 비침습적 검사로 진단되지 않은 염증성 질환이나 침윤성 질환에 대한 진단이 필요한 경우에 시행한다.

비후성 심근병증의 진단 후에는 아래와 같은 급사의 위험인자를 고려하여 급사의 위험성 및 심율동전환 제세동기 삽입의 필요성을 평가해야 한다. (비후성 심근병증에서 심율동전환 제세동기 삽입의 급여 기준은 부록에서 참조)

- 심정지 혹은 지속성 심실빈맥의 병력
- 급사의 가족력: 50세 미만에서의 급사, 심정지, 지속성 심실빈맥의 가족력
- 좌심실 벽 두께 30 mm 이상
- 원인 미상의 실신: 미주신경성 실신과 좌심

실유출로폐쇄에 의한 실신이 아닌 원인 미상의 실신, 6개월 이내

- 심장의 기능적/구조적 이상: 좌심실 박출률 50% 미만, 심첨부 심실류, 좌심방 확장, 좌심실유출로폐쇄 정도
- 심장 자기공명영상에서 광범위한 후기 가돌리늄 조영증강(15% 이상)
- 활동 심전도 모니터에서 비지속성 심실빈맥

비후성 심근병증의 치료는 좌심실유출로폐쇄에 따른 증상 유무, 좌심실 수축기능 정도와 심방세동 등의 동반질환에 따라 치료 방향을 계획할 수 있다. 좌심실유출로폐쇄를 동반한 비후성 심근병증의 약물치료는 베타차단제를 1차 약으로 선택한다. 베타차단제를 투약할 수 없는 금기증이 있거나 내약성이 좋지 않은 경우에는 verapamil 혹은 diltiazem과 같은 non-dihydropyridine 칼슘통로차단제를 선택할 수 있다. 혈관을 확장시키는 약제, 대표적으로 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제, dihydropyridine 칼슘통로차단제 등과 디곡신은 좌심실유출로폐쇄로 인한 증상을 악화시킬 수 있어 박출률 감소 심부전이 아니면 중단을 고려한다. 체액이 증가되어 있으면서 좌심실 충만압이 높은 경우에는 저용량의 이뇨제로 수분을 조절할 수 있지만, 과도하게 체액이 손실되지 않도록 주의가 필요하다. 적절한 약물치료에도 심한 호흡곤란이 지속되면 심실중격 근육절제술 혹은 알코올 절제술을 고려한다. 유두근 이상, 승모판막 이상, 관상동맥질환, 대동맥판막 협착 등과 같이 수술이 필요한 심장병을 동반한 경우에는 심실중격 근육절제술을 우선으로 고려한다.

비폐쇄성 비후성 심근병증이면서 박출률 보존 심부전 증상을 보이는 경우에도 베타차단제와 verapamil, diltiazem을 우선으로 선택할 수 있고, 체액 증가 소견을 보이면 소량의 이뇨제로 증상 조절을 시도할 수 있다. 좌심실 박출률이 50% 이하이면서 심부전 증상을 보이면 일반적인 심부전의 치료 지침에 따라 ARNI/안지오텐신전환효소억제제, 베타차단제, 염류코르티코이드 수용체 길항제 등을 선택한다. 좌각차단을 동반하면 심장재동기화 치료 적응증에 따라 시술한다. 말기 심부전으로 진행하면 심장이식팀에서 심장이식에 대한 평가를 하여 치료 계획을 수립하여야 한다.

Chapter

30 심낭질환

핵심 권고사항

1. 만성적 교착성 심낭염 치료는 심낭절제술을 권고한다. (Class I, Level of Evidence C)
2. 결핵성 심낭염과 같은 몇몇 심낭염에서 교착성 심낭염으로 진행하는 것을 예방하기 위한 약물치료가 권고된다. (Class I, Level of Evidence C)
3. 일시적 심낭염이나 심막 염증의 증거가 있는 새로 진단된 교착성 심낭염에서는 경험적 항염증치료가 고려될 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)

교착성 심낭염은 폐부종, 호흡곤란과 같은 좌심부전의 증상 및 징후와 피로감, 복부 팽만, 말초 부종 등 우심부전 증상 및 징후가 나타난다.[298] 최근 개흉수술이 늘어남에 따라 수술 후 발생하는 교착성 심낭염이 가장 많은 원인을 차지하게 되었다.[299] 교착성 심낭염 진단 시 의심되는 모든 환자에서 전면 및 측면 흉부 X선 촬영, 경흉부 심초음파검사를 시행하는 것이 권고된다.[300] 심초음파검사에서 교착성 심낭염을 나타내는 소견과 제한성 심근병증과의 주요 감별점은 표 1과 같다.[301,302] 심낭의 석회화나 두꺼워진 심낭, 심낭 침범의 정도를 확인하기 위해 컴퓨터단층촬영 또는 심장 자기공명영상검사가 시행될 수 있으나[303] 약 20%의 환자에서 심낭 두께가 정상일 수 있다.[304] 비침습적 검사에서 진단이 명확하지 않을 때는 심도자술을 시행하여 square root sign이나 호흡에 따른 양측 심실의 상호의존을 확인하여 진단할 수 있다.[305] 심도자술로 측정한 우심방 대 폐동맥 쐐기압의 비율은 교착성 심낭염 수술 후 장기 생존율과 관련이 있다는 보고가 있다.[306]

만성적 교착성 심낭염 치료의 근간은 심낭절제술이나[307] 일시적 교착성 심낭염이나 결핵성 심낭염, 수술이 금기이거나 고위험인 경우 약물치료가 도움이 될 수 있다.[300] 일시적 교착성 심낭염은 2–3개월의 경험적 항염증치료 또는 이와 상관없이 자연스레 교착성 심낭염이 호전되는 경우이다. 항염증치료에 대한 반응을

표 1. 교착성 심낭염과 제한성 심근병증에서 심초음파검사 소견 비교[302,325,326]

교착성 심낭염	제한성 심근병증
• Septal bounce • Pericardial thickening and calcifications • Respiratory variation of the mitral peak E velocity of >25% • Tissue Doppler: peak e′ >8.0 cm/s. Annulus reversus: medial e′ ≥lateral e′ • Hepatic expiratory diastolic reversal flow	• Small left ventricle with large atria, possible increased wall thickness • E/A ratio >2, short deceleration time • Significant respiratory variation of the mitral inflow are absent • Tissue Doppler: peak e′ <8.0 cm/s

표 2. 심낭염에서 주로 처방되는 항염증제

	Usual dosing	치료기간	감량
아스피린	매 8시간마다 750–1,000 mg	1–2주	하루 250–500 mg씩 1–2주에 걸쳐 감량
이부프로펜	매 8시간마다 600 mg	1–2주	하루 200–400 mg씩 1–2주에 걸쳐 감량
콜히친	70 kg 미만: 0.6 mg 하루 한 번 70 kg 이상: 0.6 mg 하루 두 번	3개월	감량이 필수는 아님; 0.6 mg 이틀에 한 번 마지막 몇 주에 0.6 mg 하루 한 번

표 3. 스테로이드 경험적 감량 스케줄

시작 용량 0.25–0.50 mg/kg/day	감량 스케줄
>50 mg	매 1–2주마다 10 mg/day
50–25 mg	매 1–2주마다 5–10 mg/day
25–15 mg	매 2–4주마다 2.5 mg/day
<15 mg	매 2–6주마다 1.25–2.5 mg/day

예측하는 데 있어 C 반응성 단백, 적혈구 침강 속도와 같은 염증 표지자의 상승이 지표가 될 수 있으나 예측도가 낮다.[308] 심장 자기공명영상에서 심낭의 후기 가돌리늄 조영증강 소견[309]과 ^{18}F–FDG 양전자방출단층촬영 검사에서 SUVmax 3 이상 FDG 섭취가 증가되었을 때[310] 항염증치료에 반응이 좋았다는 보고가 있다. 경험적 항염증치료는 아스피린 또는 비스테로이드항염증제, 콜히친이 1차 약제이고 이 약제에 금기이거나 반응이 없고 감염의 증거가 없을 때 저용량 스테로이드(프레드니손 0.2–0.5 mg/kg/day)를 2차 약제로 투여한다.[301,308,311,312] 아급성기를 넘어선 교착성 심낭염의 경우에는 더 높은 용량의 스테로이드(프레드니손 1 mg/kg/day) 투여가 도움이 될 수 있다.[298] 콜히친은 아스피린 또는 비스테로이드항염증제에 추가하여

투여한다.[313] 콜히친 단독 치료에 대해서는 개흉수술 후 한 달 간의 콜히친 투여가 일시적 교착성 심낭염의 발생을 예방한다는 무작위 대조군 연구가 있다.[314,315] 악성 심낭 삼출의 심낭 천자 후 약 반 수의 환자에서 교착성 심낭염이 발생하고[316] 콜히친 투여가 사망 및 재시술 또는 수술율을 낮춘다는 후향적 연구도 있으나 무작위 대조군 연구가 필요하다.[317] 항염증치료의 용량, 치료 기간 및 감량 일정은 표 2와 같다.

결핵의 유병률이 높은 우리나라에서는 결핵성 심낭염이 흔하고 치료하지 않을 시 17–40%의 높은 사망률을 보인다.[318] 심낭 삼출이나 심낭의 조직검사에서 결핵균이 배양되거나 PCR 검사 양성인 경우 확정(definite) 진단, ADA나 uIFN-r가 높으면서 림프구성 삼출물을 보이는 환자에서 다른 장기에 결핵의 증거가 확인될 때 추정(probable) 진단이다.[319] 결핵성 심낭염이 의심되는 모든 환자에서 진단적 심낭천자가 고려되어야 하나 약 반 수의 환자에서 진단 시 교착성 심낭염을 동반하여[320] 천자가 어렵고 심막 삼출에서 결핵균 PCR의 가음성 비율도 높다.[319] 양전자방출단층촬영이 결핵성 심낭염 진단에 도움이 된다는 후향적 연구도 있다.[321] 악성종양이나 결체조직질환과 같이 심낭 삼출을 일으키는 다른 원인이 배제되고 결핵성 심낭염이 강력히 의심된다면 경험적 항결핵제 투여가 권고된다. 항결핵제는 리팜피신, 이소니아지드, 피라지나미드, 에탐부톨 2개월 투여 후 이소니아지드와 리팜피신을 이어서 투여하는 6개월 요법이 효과적이다.[322] 결핵성 심낭염에서 많은 수가 6개월 이내에 교착성 심낭염으로 진행하는데 항결핵치료는 이를 예방하는 데 매우 중요하다.[319,320,323] 항결핵치료와 병행하였을 때 고용량의 스테로이드 치료는 결핵성 심낭염에서 교착성 심낭염으로의 진행을 감소시키는 효과가 있어 사용해야 한다.[298,320] 다만 인체면역결핍바이러스 양성 환자에서는 이와 관련한 암의 발생을 증가시킬 수 있어 투여를 지양해야 한다.[320,324]

Chapter

31 스트레스 심근병증

핵심 권고사항

1. 스트레스 심근병증은 정신적/신체적 스트레스뿐만 아니라 카테콜아민의 과다, 뇌출혈, 패혈증 등의 다양한 질환에 의해 일시적인 심장 기능부전과 관상동맥의 폐색으로 잘 설명되지 않는 국소벽운동장애가 발생한 경우에 진단한다. (Class I, Level of Evidence C)
2. 스트레스 심근병증의 치료 방침은 정립되어 있지는 않아 특정 약물 조합을 권고할 수 없으며, 기저 질환의 치료와 병행하여 일반적인 급성 심부전 치료를 시행하는 것을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)
3. 심인성 쇼크가 발생한 경우, 임시형 기계적 순환보조장치가 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)

1990년 일본에서 증상과 징후는 급성관상동맥증후군과 매우 흡사하면서 관상동맥에 유의한 협착이나 연축(spasm)이 관찰되지 않는 환자에 대한 첫 보고가 있은 후, 예기치 못한 정신적, 육체적 스트레스 상황을 겪은 후에 좌심실 심첨부에 벽운동장애가 발생하면서 풍선 모양으로 확장되는 특징적인 운동 장애 소견(apical ballooning)과 좌심실 기능저하가 발생하였다가 수주 내에 회복되는 질환군에 대한 보고가 이어져 왔다. 2000년대 이후 이러한 질환을 스트레스 심근병증(stress-induced 또는 Takotsubo cardiomyopathy)으로 특정 심근병증의 하나로 분류하고 있다.

전통적인 의미의 스트레스 심근병증은 나이가 많은 여성에게서 호발하고 감정적, 신체적 스트레스에 의해 발생할 수 있다고 알려져 있다. 진단 기준으로는 1) 좌심실의 중간부위에서 심첨부(mid to apical segments)에 일시적으로 관상동맥의 협착/폐색에 의한 지배영역과 다른 국소벽운동장애가 관찰되고, 2) 관상동맥에는 유의한 협착이나 동맥경화반의 급성 파열이 확인되지 않으며, 3) 새롭게 발생한 심전도 이상 소견(ST 분절 상승이나 T파 역위 등)이 있거나 심근효소의 상승이 동반된 경우에 진단할 수 있고 카테콜아민 과다, 패혈증 등의 다양한 질환에 의해서 유발이 가능하다.[327]

2018년 발표된 전문가 합의안인 InterTAK 진단기준(International Takotsubo Diagnostic

Criteria)에서는 좌심실 기능부전을 일으킬 수 있는 다양한 질환군을 포함하는 정의로 확대되어 크롬친화세포종, 뇌출혈, 패혈증 등 다양한 요인을 원인 또는 유발인자로 포함하고 있다(표 1).[328,329] 새로운 진단 기준에서 염증성 질환인 심근염(myocarditis)은 배제하도록 권고하고 있다.

관상동맥질환의 경우 유의한 협착이 있는 경우가 스트레스 심근병증에서도 상당수 관찰되어 협착이 있다는 이유로 진단이 배제되지 않도록 주의를 요하며, 해당 관상동맥의 지배영역을 벗어난 범위의 국소벽운동장애인 경우 스트레스 심근병증으로 진단할 수 있다.

스트레스 심근병증에 특화된 치료 방침은 현재 정립되어 있지 않으며, 일반적인 급성 심부전 치료를 기저 질환의 치료와 병행하여 시행하는 것이 일차 치료이다. 상승된 카테콜아민을 고려하여 베타차단제를 사용해 볼 수 있으나, 베타차단제의 효능이 임상 연구에서 증명된 바는 없다. 또한, 급성 심부전이 발병한 경우나 서맥이 동반된 경우에는 사용에 주의해야 하며 합병증을 증가시킬 수 있다는 보고가 있다.[330] 안지오텐신전환효소억제제 혹은 안지오텐신차단제는 생존율 향상이 명확히 증명된 바는 없으나, 스트레스 심근병증의 재발을 낮추는 효과가 보고되고 있어 일반적으로 심부전 치료의 일환으로 사용을 고려하는 것을 권한다.[327-331] 심인성 쇼크가 발생할 경우 좌심실유출로 협착의 병발 여부를 조사해야 하며, 임시형 기계적 순환보조장치(VA-ECMO 등)를 고려할 수 있다.[332,333]

스트레스 심근병증의 예후는 일반적으로 수일에서 수 주가 경과하면 호전되는 경과를 보이며 장기 예후는 비교적 양호한 것으로 알려져 왔으나, 최근 발표된 International Takotsubo Registry와 메타분석에 따르면 연령과 성별을 보정할 경우 급성관상동맥증후군과 큰 차이를 보이지 않는 것으로 관찰되었다.[330,331] 유발 요인에 따라 분류할 경우 감정적 스트레스가 원인인 경우에 비교적 예후가 양호하였으며, 신체적 스트레스, 신경계 이상, 또는 패혈증 등이 유발 요인인 경우는 불량한 예후를 보여주었다.

표 1. 스트레스 심근병증의 다양한 원인

감염계 원인	패혈증, 요로계 감염, 폐렴, 기관지염, 복강내 감염, 혈관 카테터 관련 감염 등
내분비계 원인	갈색세포종, 항이뇨호르몬 분비이상 증후군, 고삼투압성 고혈당증후군, 당뇨병케토산증, 갑상선기능저하증, 갑상선기능항진증 등
소화기계 원인	위장관 출혈, 장허혈 등
순환기계 원인	부정맥, 승압제 주입, 동율동 전환술 등
신경계 원인	뇌혈관질환(뇌출혈 및 뇌경색), 뇌동맥류 파열, 뇌전증, 편두통 등
정신계 원인	우울증, 외상 후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애 등
호흡기계 원인	천식 및 만성폐쇄성폐질환 급성 악화, 폐동맥혈전증 등
기타	수혈, 외상, 수술 전 마취, 수술, 항암치료 등

Chapter

32 빈맥유발 심근병증

핵심 권고사항

1. 심방세동으로 인한 심근병증의 치료로 심박수 조절 또는 동율동 전환을 시행하는 것은 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)
2. 심방조동이나 심방빈맥이 급성기 심부전의 직접적인 원인인 경우, 전기적 심장율동 전환이나 전극도자 절제술을 시행하여 동율동 조절 치료를 시도하는 것이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)

빈맥유발 심근병증은 맥박수 증가로 인해 좌심실 기능 저하가 발생하는 심부전이다.[334] 좌심실 기능 저하는 빈맥의 속도와 기간에 비례하며, 심박수가 조절되면 부분적으로 또는 완전히 회복되는 것이 특징이다. 맥박수가 빠른 상심실 부정맥의 경우나 심실 부정맥, 빈번한 조기 심실수축에서도 좌심실 기능 저하가 발생할 수 있다.[335] 빈맥유발 심근병증은 원인이 불분명한 심부전 환자에서 빈맥 부정맥이 지속될 때 의심할 수 있다. 하지만 심부전 환자에서 빈맥 부정맥이 존재할 때, 이것이 심부전의 원인인지 결과인지를 밝히는 것은 어렵다. 따라서 빈맥유발 심근병증을 진단하기는 쉽지 않으며 빈맥유발 심근병증의 경우 동율동 전환이 이루어지거나 심실 박동수가 조절된 후 심실 기능이 회복된다면 오히려 명확히 진단할 수 있다.

빈맥유발 심근병증의 주요 치료 원칙은 동율동 유지와 심실박동수 조절이다.[336] 심방세동의 경우 베타차단제, 디곡신 혹은 두 가지 약제의 병용 치료로 맥박수 조절을 할 수 있고 맥박수 조절 및 동율동 전환을 위해 아미오다론이 고려될 수 있으며, 심부전이 동반된 심방세동 맥박수 조절의 목표는 안정시 110회/분 미만으로 추천된다.[337] 빈맥유발 심근병증의 원인으로 심방세동이 의심되는 경우 보다 적극적으로 동율동 전환이 추천되며, 전기적 심장율동 전환이나 전극도자 절제술을 고려할 수 있다.[337-340] 유럽 가이드라인에서는 빈맥유발 심근병증이 강력히 의심되는 심방세동과 좌심실 부전이 동반된 환자에서 증상과 독립적으로 심방세동 전극도자

절제술이 Class I, Level of Evidence B로 추천된다.[337] 하지만 국내에서는 심부전 동반 여부와 관계없이 6주 이상의 항부정맥제 치료에도 불응성인 증상이 있는 심방세동에서 전극도자 절제술이 보험 적용이 되므로 급성기 일차치료로 전극도자 절제술을 고려하기에 어려움이 있다. (빈맥유발 심근병증에서 심방빈맥 전극도자 절제술 보험 기준은 부록에서 참조)

Chapter

33 성인 선천성 심장병

핵심 권고사항

1. 중등도 이상의 복잡성을 가지고 있는 성인 선천성 심장병 환자는 다학제 협진이 가능한 선천성 심장병의 경험이 많은 센터로 이송하는 것이 권고된다. (Class I, Level of Evidence C)
2. 재발하는 monomorphic VT, 약물치료에 반응하지 않는 VT가 있는 선천성 심장병 환자의 경우 제세동기 삽입과 전극도자절제술이 권고된다. (Class I, Level of Evidence C)
3. 폐동맥고혈압이 확진된 선천성 심장병 환자는 피임이 권고된다. (Class I, Level of Evidence C)
4. 비침습적 검사에서 폐동맥 압력이 올라간 환자는 침습 검사를 통해 폐혈관 저항을 반드시 측정해야 한다. (Class I, Level of Evidence C)
5. 우심실 용적 과부하 상태를 보이는 심방 중격 결손 환자 중 폐혈관 저항이 3 WU 이내이고 좌심실 기능이 정상적이면, 증상에 관계없이 시술 혹은 수술적 치료를 통해 심방중격 결손을 폐쇄해야 한다. (Class I, Level of Evidence B)
6. 좌심실 기능이 감소한 심방 중격 결손 환자는 반드시 balloon testing을 하여 심방중격 결손 폐쇄로 인해 좌심실의 충만압(filling pressure)이 상승하지 않는지 확인해야 한다. (Class I, Level of Evidence C)
7. 좌심실의 용적 과부하를 보이고 폐혈관 저항이 3 WU 이내의 심실중격 결손 환자의 경우 증상과 관련 없이 심실 중격 결손을 폐쇄해야 한다. (Class I, Level of Evidence C)
8. 운동시 저산소증을 보이는 폐혈관 저항 5 WU 이상의 환자이거나 혹은 아이젠멩거 증후군을 보이는 선천성 심장병 환자에서 수술적 치료는 권고되지 않는다. (Class III, Level of Evidence C)
9. 좌심실의 용적 과부하를 보이고 폐혈관 저항이 3 WU 이내인 동맥관 개존증 환자의 경우 증상에 관계없이 결손을 폐쇄해야 하고 기술적으로 가능하다면 기구 폐쇄가 권고된다. (Class I, Level of Evidence C)
10. 심한 삼첨판막 역류가 있고 운동 능력이 떨어지거나 증상이 있는 Ebstein기형 환자는 수술적 교정을 권고한다. (Class I, Level of Evidence C)
11. 중증의 폐동맥판막 역류와 적어도 중등도의 우심실유출로폐쇄가 있는 증상이 있는 교정된 팔로사징후 환자(repair of tetralogy of Fallot)는 폐동맥판막 교체가 권고된다. (Class I, Level of Evidence C)

심부전은 성인 선천성 심장병(adult congenital heart disease, ACHD) 인구의 20-50%에 영향을 미치는 일반적인 문제이며 중요한 사망 원인이다.[341] 성인 선천성 심장병에서 심부전의 유병률은 증가하고 있으며 다소 과소 평가된 부분이 있다. 심부전의 잠재 징후와 증상이 자주 발생할 수 있기 때문에 심부전의 위험이 높은 환자들은 체계적인 추적과 진단 검사를 필요로 한다.[342] 특정 지침이 없는 경우 심부전관련 동반 질환인 당뇨병, 심방세동, 수면 무호흡, 철분 결핍증 등은 현재의 가이드라인에 따른다.[31] 그러나 성인 선천성 심장병의 심기능 장애 병태 생리는 후천성 심장과 확연히 다르다. 특히 전신 우심실, 단일 심실, 수술과 연관된 손상 혹은 유전자 변형에 동반된 비후증 혹은 non-compaction 등이 그러하다.[343] 압력 및 용적에 의한 만성적 과부하로 진행성 수축기 심실기능 장애가 생기는 성인 선천성 심장병 심부전의 병태 생리학에는 광범위한 원인이 포함된다. 노화 혹은 선천성 관상동맥 이상에 따른 허혈성 심장병 그리고 지속적인 빈맥도 심실 기능 저하의 원인이 될 수 있다. 그러므로 현재 심부전 치료의 진료 지침을 성인 선천성 심장병 환자에게 적용하는 것은 무리가 있으며 또한 성인 선천성 심장병의 심부전 치료 데이터는 매우 적은 수의 환자 코호트만을 대상으로 하기 때문에 제한적이고 결론을 내기 어렵게 된다. 그러므로 성인 선천성 심장병의 특수한 권고안은 대부분 임상 경험에 혹은 입장문에 기초한다.[342,343]

양심실(biventricular) 순환에서 전신 순환을 담당하는 심실, 형태학적 좌심실(systemic LV) 혹은 형태학적 우심실(systemic RV)의 기능이 감소한 환자들은 일반적인 심부전 치료를 시행한다. 주로 이뇨제로 증상을 조절하지만 레닌-안지오텐신-알도스테론계 차단제나 혹은 베타차단제의 장기적인 사용이 임상 예후에 영향을 미치는지는 아직 알려지지 않다. 또한 이뇨제가 증상을 완화시킬 수는 있지만 고전적인 심부전 치료의 장기 임상 결과는 폐순환을 담당하는 심실의 기능저하 환자(subpulmonary ventricle)에서 호전을 보이지 않았다. 폰탄 순환(Fontan circulation)을 하는 기능이 저하된 단심실 환자 혹은 지속 우-좌 단락을 가지는 증상이 있는 심부전 환자는 조심스럽게 치료를 시작해야 한다. 성인 선천성 심장병 심부전 환자의 경우 최근 가이드라인에서 만성 심부전 치료에 적용된 사쿠비트릴/발사르탄(sacubitril/valsartan)에 대한 소규모 연구만 있을 뿐 현재 권고안에 제시할 수 없다. 심장 재동기화 치료(cardiac resynchronization therapy, CRT)는 적응증 및 결과에 대한 증거가 거의 없음에도 불구하고 울혈성 심부전이 있는 성인 선천성 심장병 환자에서 관심이 높아지고 있다. 성인 선천성 심장병에서 재동기화 치료의 효과는 전신 심실의 해부학(좌, 우 혹은 기능적으로 단일 심실), 전신 방실 판막(systemic atrioventricular valve)의 역류, 심근 질환의 섬유화 정도 혹은 전기 전도 지연의 종류 등에 따라 달라질 수 있다.[344]

연령이 증가하고 복잡한 질환이 많아지면서 성인 선천성 심장병 환자의 급성 심부전 발생률도 시간이 지날수록 증가할 것으로 예상된다. 성인 선천성 심장병 환자의 급성 심부전을 적절히 치료하기 위해서는 ECMO 혹은 VAD 등의 가교 치료가 가능한 센터로 환자를 이송해야 한다.[345]

말기 심부전 단계의 성인 선천성 심장병 환자에서도 심장이식이 고려될 수 있다. 이식수술 후 결과는 선천성 심장병 환자를 중심으로 지속적으로 개선되고 있지만, 수술 중 사망률은 다른 기저질환에 비해 여전히 높은 편이다. 이는 주로 이전의 심장 수술, 복잡한 해부학 및 병태생리학, 그리고 동반 질환과 이식 후 사망률이 관련이 있다. 심실 보조장치는 이식이 필요한 환자에서 bridging 목적 또는 이식이 불가능한 환자에서 평생 치료(destination therapy)로 사용될 수 있다. 다만, 일부 환자의 경우 매우 복잡한 해부학적 구조로 되어 있거나 HLA (human leucocyte antigens)에 대한 높은 수준의 항체를 가지고 있어 심장이식이 어려울 수 있다. 일부 환자의 경우 다장기 이식(심장-폐, 심장-간)을 고려할 수 있으나, 장기 기증의 및 수술 경험의 부족으로 매우 제한적으로 시행된다. 요컨대, 성인 선천성 심장병 전문성을 갖춘 이식 센터에서 성인 선천성 심장병 심부전 전문가에 의한 적절한 이식 평가가 권장되며, 완화의료를 포함한 사전 관리 계획이 모든 중증 성인 선천성 심장병 심부전 환자에게 제공되어야 한다.

Chapter

34 비약물치료 및 의료의 질 향상 – 다학제 접근

핵심 권고사항

1. 심부전으로 인한 입원이나 사망을 줄이기 위해 다학제적 접근을 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
2. 심부전으로 인한 입원이나 사망을 줄이기 위해 환자의 자기관리를 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
3. 심부전으로 인한 입원이나 사망을 줄이기 위해 가정 기반 또는 진료실 기반의 심부전 관리 프로그램을 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)

심부전 환자의 적절한 관리를 위한 다학제적 접근에는 심부전 전문의와 전문 간호사 이외에도 흉부외과 전문의, 내분비대사내과 전문의, 신장내과 전문의, 정신건강의학과 전문의 등이 참여할 수 있으며 약사, 영양사, 물리치료사, 정신심리학자 및 사회사업가와의 유기적 연결과 협력이 필요하다. 심부전 치료의 다학제적 접근은 충분한 논의와 소통을 바탕으로 무엇보다 환자 중심으로 이루어져야 하며 지역 및 국가의 사회, 문화, 경제적인 여건에 따라 조정될 수 있다. 많은 임상 연구에서 일반적인 심부전 치료에 비하여 다학제적 접근을 하였을 때 심부전으로 인한 입원과 사망이 감소하고 삶의 질이 개선되는 것이 입증되었다.[346-353] 다학제적 접근을 하게 되면 진료지침에 근거한 약물치료를 더욱 최적화할 수 있고, 복약 순응도를 높이며 심부전 악화의 증상이나 징후를 보다 일찍 발견할 수 있다.[354,355] 최근 국내연구 결과에 의하면 체외순환보조장치를 삽입한 심부전 환자에서 다학제 접근을 통한 관리를 받았을 때 예후가 더 좋았다.[356] 다학제팀은 심부전을 정확히 진단하고 병의 진행 상태를 모니터링하며 각 단계에서 심부전 치료를 최적화하고 동반 질환을 관리하며 환자와 보호자에 대한 교육을 통해 생활 습관을 개선해야 한다(표 1).

환자의 적절한 자기관리는 효과적인 심부전 치료에 필수적이다. 무엇보다 심부전 환자가 스스로 질병에 대하여 이해하고 치료 계획에 동의하는 것이 중요하다.[357] 자기관리를 잘하는 심부전 환자들이 삶의 질이 더 좋고, 재입원율과 사망률도 낮았다.[358] 질병이나 치료 과정에 대하여 오해하거나 충분히 이해하지 못하면 적절

한 자기관리가 불가능하므로 환자에 대한 개인별 맞춤 교육이 중요하다.[359] 이때 환자의 언어 숙련도, 사회 인지 능력, 불안이나 우울감 동반 여부, 청각이나 시각 제한 여부 등을 고려해야 한다. 환자 중심의 심부전 관리가 중요한데, 다양한 의사결정과정에서 환자의 의견보다 보살피는 사람이나 가족의 의견이 지배적인 경우가 많기 때문에 이들에 대한 지속적인 교육이 필요하다.[360]

무작위 임상연구의 메타분석 결과에 의하면 통상적인 진료실 진료에 간호사의 가정방문을 병행했을 때 기존의 진료와 비교하여 모든 원인에 의한 사망률이 감소하였다.[361] 5,624명의 환자를 포함한 20개 연구를 메타분석했을 때 심부전 환자의 자기관리를 향상시킴으로써 예후가 개선되었다.[357] 다학제 접근을 기반으로 한 심부전 관리 프로그램은 다양한 방법으로 이루어질 수 있는데 진료실 기반 접근, 가정 기반 접근, 증례 관리나 혼합형 등이 있다. 다학제적 심부전 관리 프로그램은 전반적인 건강관리 체계, 가용한 인적, 물적 자원, 행정에 부합되어야 하고 환자가 무엇을 필요로 하는지에 맞추어져야 한다. 심부전 관리 프로그램의 특징과 주요 구성 요소들은 표 2에 기술하였다.

표 1. 심부전 다학제팀의 필수 요소

심부전 진단과 진행의 모니터링	식이, 운동 등 생활 습관 개선
심부전 치료 최적화, 적정화	정신 사회적 평가 및 관리
동반 질환에 대한 관리	완화 의료 및 적절한 상담
환자와 보호자에 대한 심부전 질환 교육	

표 2. 심부전 관리 프로그램의 특징과 주요 구성 요소

특징
1. 환자/사람 중심 2. 다학제적 접근 3. 심부전 관리 프로그램은 유연하게 구성하되 다음의 내용이 포함되어야 함 • 중증 심부전으로의 진행을 예방 • 증상 조절 • 말기 심부전의 경우 환자가 원하는 곳에서 돌봄을 받을 수 있도록 함 4. 능숙하고 전문적인 의료 인력 5. 환자와 간병인이 질병의 상황을 이해하고 관리할 수 있도록 격려
구성 요소
1. 생활 습관, 약물, 기구 치료 등에 대한 최적화된 관리 2. 자기관리와 증상 조절에 초점을 맞춘 환자 교육 3. 환자와 가족에 대한 정신사회적 지지 4. 퇴원 후 추적 관리(진료실, 가정 방문, 전화 통화, 원격 모니터링 등) 5. 심부전 악화를 예방하거나 관리할 수 있는 의료 기관과의 접근성 확보 6. 체중 변화, 영양 상태, 활동 정도, 삶의 질, 수면, 정신사회적 문제 등에 대한 평가와 대처 7. 필요한 경우 지지적 치료와 완화의료

Chapter

35 심장재활

핵심 권고사항

1. 모든 심부전 환자에서 운동 능력을 향상시키고, 삶의 질을 개선하며 심부전에 의한 재입원을 감소시키기 위하여 운동 치료를 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
2. 중증 심부전 환자, 허약한 환자, 여러 동반질환이 있는 심부전 환자에서는 감독 하의 운동기반 심장재활 프로그램이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)
3. 심장재활 프로그램 참여를 높이기 위한 방법(예: inpatient 'liaison', automatic referral)이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)
4. 심장재활 프로그램의 장기적인 참여를 높이기 위해 재가 심장재활(Home-based cardiac rehabilitation), 원격의료(Telehealth), 이동통신을 통한 중재(mobile Health intervention)를 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence B)

심부전 환자에서 심장재활의 목표는 크게 두 가지로, 첫째 심폐지구력을 향상시켜 삶의 질을 개선하고, 둘째 심부전 악화로 인한 재입원 및 사망을 감소시키는 것이다.[362]

심장재활 프로그램의 내용에는 다학제적 접근을 통하여 1) 환자평가, 2) 식이요법, 3) 체중관리, 4) 혈압관리, 5) 혈중 지질 관리, 6) 당뇨병 관리, 7) 금연, 8) 심리사회적 관리, 9) 신체활동 상담, 10) 심장재활 운동치료에 대한 부분들이 모두 포함되어야 한다.

다수의 임상연구 및 메타분석에서 운동기반 심장재활 프로그램이 심부전 환자의 운동능력을 향상시키고 삶의 질을 개선하는 것으로 확인되었다. 박출률 감소 심부전 환자의 경우 운동기반 심장재활이 전체 재입원과 심부전 재입원을 감소시켰으나 사망률 감소는 확실하지 않았다.[31,363-368] 재입원 감소효과는 운동 프로그램 참여도가 높은 환자에서 나타나며, 일부 환자에서는 고강도 간격 훈련을 통해서 최대산소소모량을 증가시킬 수 있었다.[369,370] 박출률 경도 감소 심부전(HFmrEF) 환자에 대한 임상적 근거는 충분하지 않으나 비슷한 원칙을 적용할 수 있다.[32]

심장재활 참여를 높이기 위해서는 의료진 및 환자가 필요성을 이해하고, 각 기관에서 심장재활 프로그램을 도입하여 가능한 모든 환자에

서 권고하는 것이 필요하며 정책적인 배려도 필요하다.[371,372] 병동 내에서의 심장재활 필요성에 대한 환자 교육(inpatient 'liaison')이나, 심부전 악화로 인한 입원한 경우에도 호전되어 퇴원하는 시점에 자동 의뢰가 이루어지는(automatic referral) 방법도 고려할 수 있다.[372,373]

심장재활의 방식은 병원-심장재활(입원 심장재활 및 통원 심장재활)과 지역사회-심장재활(또는 가정-심장재활)로 나누어 볼 수 있다. 입원-심장재활은 환자 상태가 안정되고 심근효소수치, NT-proBNP(또는 BNP) 수치 및 심전도 소견이 48시간 이상 안정되면 시작할 수 있다. 통원 심장재활의 시작은 퇴원 후 첫 1주 이내, 흉부 절개수술을 받은 경우 수술 4주 경과 시점이 추천된다.[362]

운동처방 전에 심부전 환자의 병력 확인이 중요하며, 운동 참여에서 고려해야 할 특이점을 고려해야 한다. 심부전의 원인 질환, 심장병 관련 시술의 병력 파악과 함께 질환에 대한 주기적 평가를 통해 새로운 운동 관련 증상이나 운동부하검사상에 새로운 소견 존재 여부를 확인하여야 하며 수술 환자의 경우 합병증 발생 여부, 운동 참여에 주의가 필요한 부정맥 소견이 있는지와 현재 복용 중인 약제나 최근 변경력에 대한 확인도 필요하다. 조사된 기본 정보들을 바탕으로 심폐운동부하검사(cardiopulmonary exercise test, CPET) 및 운동 참여의 금기증을 확인하여 시행 여부를 결정하도록 한다. 가능하면 Borg 척도가 16점 이상 또는 가스분석을 시행할 경우 호흡교환비율(respiratory exchange ratio)이 1.05-1.10 이상이 되는 증상제한 운동부하검사(symptom-limited CPET)가 될 수 있도록 노력이 필요하다. 심폐운동부하검사가 어려울 경우 6분 보행검사(6-min walk test) 등의 submaximal exercise test 시행을 고려할 수 있다.[372,373]

심부전 환자에서 운동 처방을 할 때는 운동의 강도(dose), 기간(얼마나 오랫동안), 빈도(일주일에 몇 회 가량), 장소(운동 센터 혹은 집), 운동의 종류, 중요도, 점진도 등을 고려해야 한다. 운동의 종류에서는 유산소운동을 위주로 하되 근력 운동, 호흡근 강화 운동을 포함할 수 있다. 유산소운동의 강도를 결정할 때는 예비 심박수 백분율(% heart rate reserve), 최대 심박수 백분율, 예비 산소소모량 백분율(% oxygen uptake reserve), 최대산소소모량 백분율, 운동자각도(rating of perceived exertion) 및 무산소성 역치(anaerobic threshold or ventilatory threshold) 등을 고려한다.[372,373] 보통 중등도 운동의 경우 1주일에 5회 이상, 격렬한 운동의 경우 1주일에 3회 이상 시행할 것을 권고한다. 운동 프로그램에 참여하더라도 심부전 약은 반드시 복용하도록 설명해야 한다.[374-377]

병원기반의 심장재활에 참여하기 어려운 경우 재가심장재활(home-based cardiac rehabilitation) 및 모니터링기기와 ICT (Information and communication technology)를 이용한 원격심장재활 프로그램을 고려할 수 있다.[372,376-378] 그러나 고위험 개심술을 시행받은 심부전 환자, 삽입형 제세동기(ICD) 및 심장재동기화 치료(CRT)를 시행받은 환자, 좌심실 보조장치(LVAD)를 삽입한 환자, 심장이식 환자 및 종양질환을 앓고 있는 환자와 허약한 환자는 생활 전반에 대한 자문과 함께 병원기반 심장재활 프로그램을 우선적으로 권고한다.[379-384]

Chapter

36 상급병원 전원/심부전 전문가 의뢰(Referral to HF specialist)

중증 심부전 환자의 경우 이환율과 사망률이 높으므로, 심장이식이나 기계적 순환보조장치 등과 같은 근본적인 치료를 고려해야 하며 적절한 시기에 상급 심부전 센터에 의뢰하는 것이 필요하다.

1. 심부전 전문가에게 의뢰 시기

중증 심부전 환자를 적절한 시기에 심부전 전문가 혹은 심부전 전문 프로그램에 의뢰하는 것은 최적의 치료와 상위수준의 치료를 위해 필수적이다. 희귀 난치 심근병증을 진단하고 치료하기 위해서도 협진과 전문가 의뢰를 적극적으로 고려해야 한다. 상급 심부전 센터는 다학제팀으로 순환기내과, 심장혈관외과, 간호사, 의료보조사, 약사, 사회사업팀, 정신건강의학과 그리고 말기 완화치료 전문가를 포함한다.

2. 심부전 전문가에게 의뢰 위한 시작점[11]

(1) 좌심실 박출률과 상관없이 새롭게 발생한 심부전

원인 평가, 가이드라인에 따른 추천 치료 및 관리(상위 영상검사, 심근조직검사 또는 유전적 검사 등

(2) 만성 심부전에서 아래와 같은 위험요인이 새로이 발생하거나 지속적으로 보일 때

- 지속적인 주사용 강심제가 필요할 때
- 폐 울혈에 의해 NYHA class III–IV의 증상이나 심각한 피로가 지속될 때
- 수축기 혈압이 90 mmHg 이하이거나 증상이 동반된 저혈압
- Creatinine이 1.8 mg/dL 이상이거나 BUN이 43 mg/dL 이상일 때
- 심방세동 및 심실부정맥 발생, 또는 반복적인 ICD 쇼크
- 최근 12개월 이내 심부전 악화로 2번 이상 응급실을 방문하였거나, 입원한 경우
- 베타차단제 또는 안지오텐신전환효소억제제/안지오텐신수용체차단제/안지오텐신수용체–네프릴리신억제제(ARNI) 그리고 염류코르티코이드 수용체 길항제의 적절한 용량 사용에 제한이 있는 경우
- 부종악화, 바이오마커 상승(BNP, NT–proBNP 등), 운동검사 악화, 혈역학적 악화 또는 영상에서 심장재형성의 진행 등 임상적인 악화

(3) 3개월 이상 GDMT에도 지속적인 LVEF ≤35%

(4) 심부전의 원인으로 2차적인 소견이 요구될 때

- 관상동맥질환에 대한 재관류 치료가 도움이 될 가능성
- 심장판막질환 및 판막교정이 도움이 될 가능성
- 심근염이 의심되는 경우
- 특수 심근병증이 의심되거나 확진된 경우 (비후성 심근병증, 부정맥 유발성 우심실 이형성증, 샤가스병, 제한성 심근병증, 심장 사르코이드증, 대동맥 협착)

(5) 매년 환자의 전반적인 검토를 통한 예후 및 근본적인 치료 계획 수립

(6) 임상연구 등록 가능성 평가

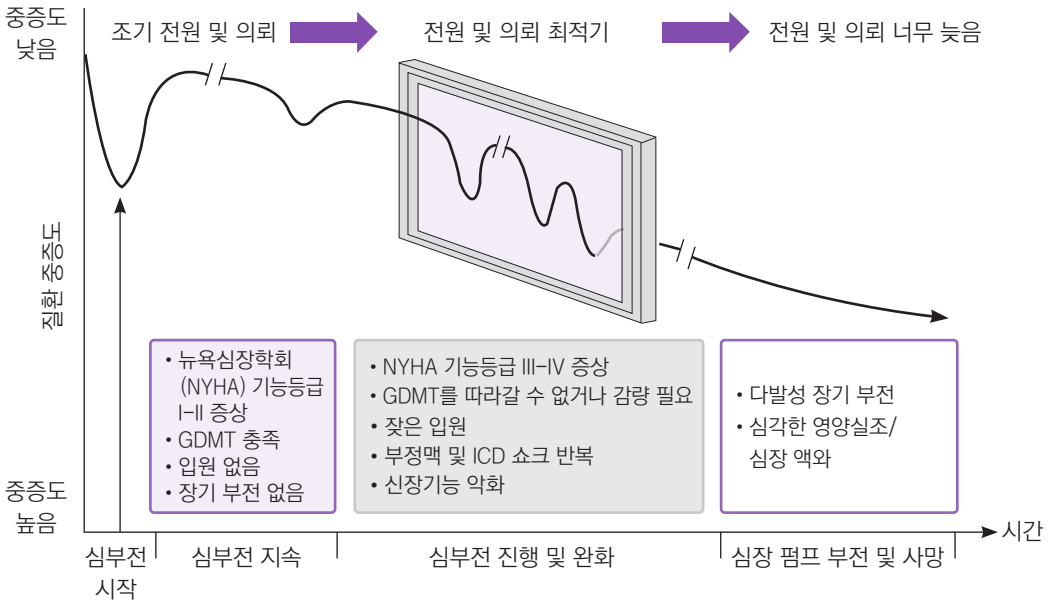

그림 1. 상급 심부전 치료를 위한 의뢰 최적 시기

비가역적인 말단장기손상이 아직 일어나지 않은 진행된 심부전 시기로 심장이식이나 심실보조장치를 고려한다. 높은 위험군은 조기에 의뢰하는 것이 보다 타당하며, 의뢰 지체를 최소화하기 위해 진행된 심부전 상태를 알아내야 한다.[385]

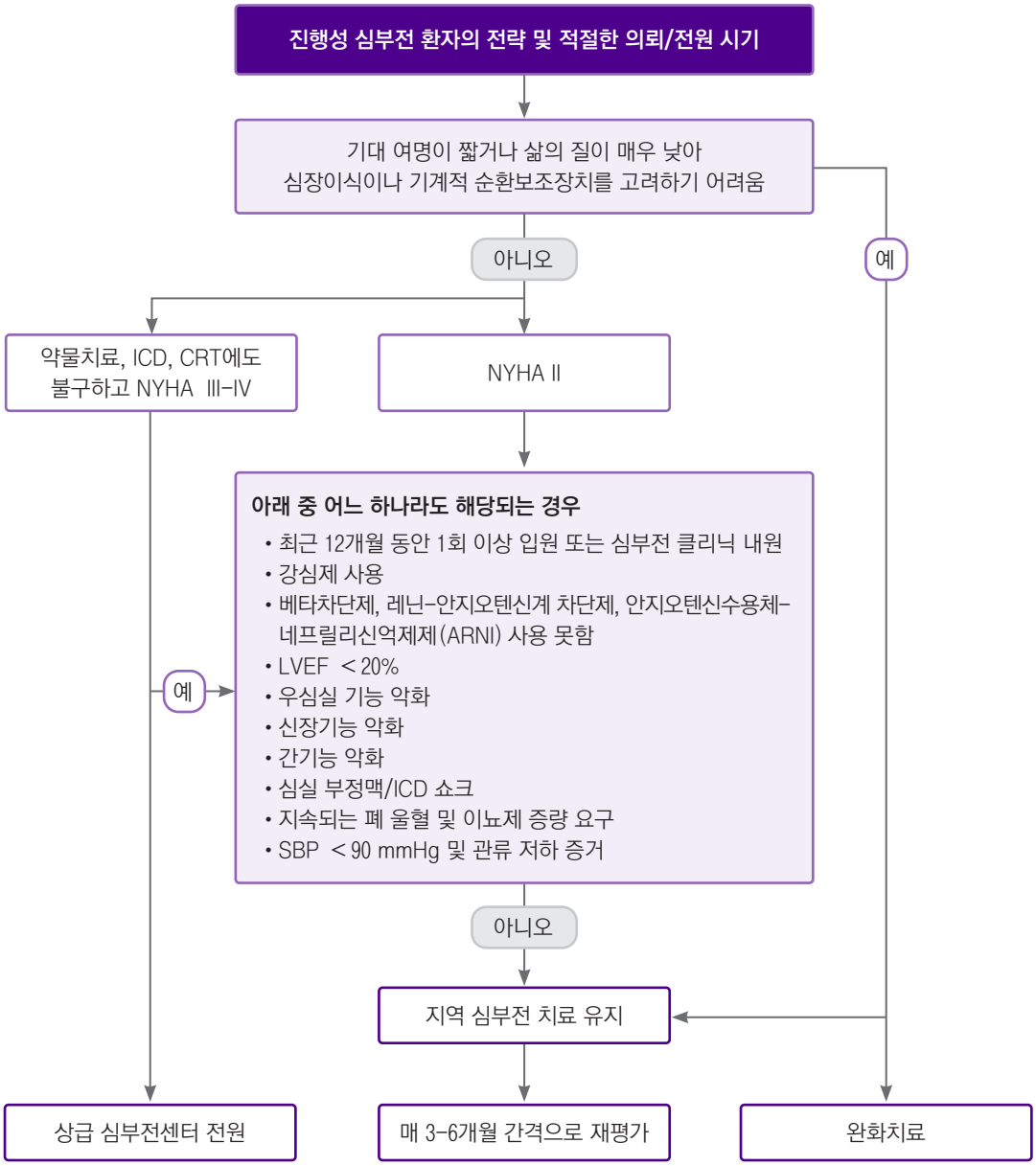

그림 2. 중증 심부전 환자의 분류 및 의뢰 알고리듬[31]

Chapter

37 심부전 환자에서 질 향상을 위한 성과 측정 혹은 임상 질 지표

핵심 권고사항

1. 심부전 환자에서 치료 성과 측정과 임상 질 지표 평가는 심부전 치료의 질을 향상시키고 환자의 예후 개선에 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)

의료의 질을 측정하기 위한 지표는 의료의 질을 측정하는 계량적 도구를 의미하며, 질 지표(quality indicator), 임상 질 지표(clinical indicator), 성과 측정(performance measure)을 포괄한다.[386,387] 국제적으로 질 평가를 위해 임상 지표에 대한 자료 확보 및 평가를 점차적으로 확대하는 추세로 미국의 경우 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)에서 예방 질 지표, 입원 질 지표, 환자 안전 지표 등에 상세 정의를 제시하고 있으며, JACHO (joint commission on Accreditation of Health care Organization)에서도 임상 지표 작성을 위해 5가지 핵심 측정에 대한 세부 정의와 자료를 제시한 바 있다.[388,389] ACC/AHA 진료지침에서는 심부전으로 입원한 시기뿐만 아니라 퇴원 후 시기까지 질 지표의 범위를 포함하고 있으며(Dimensions of care inpatient measures matrix), 지표의 결정은 근거와 임상 상황을 기반으로 한다. 성과측정으로는 주요 약물 사용, 기구 사용에 대한 상담 여부를 포함한 13가지 항목을 입원 중 혹은 외래 방문 중 시행하도록 제시하고 있다. 질 측정(quality measure) 항목으로는 환자 자가 관리 교육을 포함한 4가지, 구조 측정(structural measure)으로는 심부전 레지스트리 등록 여부와 함께 재활 성과 측정의 2가지 항목이 있다. 전체 심부전 사망률, 심부전 재입원율, 30일째 사망률, 심부전으로 인한 30일 재입원율에 대한 측정 또한 필수 항목으로 포함한다.[390] 유럽 심부전 진료지침에서는 도메인을 1) 구조적 질 지표(structural QI), 2) 환자의 평가(patients assessment), 3) 초기 치료(initial treatment)의 3가지 도메인으로 나누어 평가하고 있다. 구조적 질 지표 도메인에서는 심부전 환자의 치료를 위한 다학제 팀이 있

는지 여부를 평가하고, 환자의 평가 도메인에서는 심부전의 임상적 형태를 확인하며, 심전도 및 나트륨이뇨펩타이드를 측정하는지 여부를 평가한다. 초기치료 도메인에서는 박출률 감소 심부전 환자에서 생명 연장을 도모하고 질병의 진행을 늦추기 위한 1차 약제인 베타차단제, 안지오텐신전환효소억제제 혹은 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(ARNI), 염류코르티코이드 수용체 길항제 및 나트륨-포도당 공동수송체2(SGLT2) 억제제 사용 여부 및 적응증이 되지 않은 환자에서 사용하지 않았는지를 확인하는 것을 포함하고 있다.[31]

심부전은 근거 중심 치료 전략이 중요한 대표적 질환으로 주요 치료 지침은 사망률과 이환율 감소가 입증된 근거 중심 치료 전략을 이용하기 때문에 질 평가는 가장 중요한 요소가 된다.[31,388,391] 심부전 치료에 성과 지표를 얼마나 활용하는지에 대한 평가 항목인 임상 성과 지표의 성취도를 평가한 다기관 전향적 중재적 임상연구에서 안지오텐신전환효소억제제/안지오텐신수용체차단제 사용은 49%, 베타차단제는 55%, 심부전 교육은 31%, 심율동전환 제세동기는 36%의 사망률 감소효과를 보였다.[392] 국내 연구에서 급성 심부전으로 입원한 환자에서 퇴원 전 안지오텐신전환효소억제제/안지오텐신수용체차단제의 사용은 60일 사망률을 56% 감소시켰고, 베타차단제는 1년째 65%의 사망률 감소를 보여 주었다. 다른 연구에서는 가이드라인에 근거한 치료가 이루어진 순응도가 높은 환자군이 그렇지 않은 환자군에 비해 유의한 1년 사망률 및 재입원율 감소 효과를 보였다. KorAHF 레지스트리에서 처음 진단받은 급성 심부전 환자(de novo HF)의 퇴원 전 안지오텐신전환효소억제제/안지오텐신수용체차단제와 베타차단제의 사용은 기존 심부전 악화로 입원한 급성 심부전 환자(acute decompensation of chronic HF)보다 예후 개선에 더 큰 영향을 미치는 것을 보고하였다.[393,394]

임상 질 지표를 선정할 때 환자의 예후와 연관된 항목에 대하여 측정 가능성, 재현성, 용이성을 평가하고 여러 기관의 이해 상충을 배제하여 결정한다.[387,390] 국내의 제한된 의료 환경을 고려할 때 미국심장학회에서 제시하는 원론적이고 광범위한 질 지표 항목을 그대로 적용하는 것은 어려움이 있겠으나 유럽 심부전 진료지침에서 권고하는 핵심 질 지표 항목은 비교적 적용이 용이할 것으로 생각되며 충분한 시간적 여유가 있는 입원 환자에부터 적용을 시작하는 것이 현실적이다.

질평가 지표를 개발한 뒤에는 측정 성과를 높여 궁극적으로 질 높은 치료를 많은 환자에게 적용해야 한다. 미국에서는 표준화된 성과측정지표를 적용하여 재입원율과 사망률을 개선하고, 학회 주도의 성과지표와 체크리스트를 통한 심부전 프로그램으로 각 기관별 질 향상 프로그램을 적용하여 예후 개선 효과를 보여주었다(Get with the guideline).[395] 유럽심장학회에서 발표한 심부전 진료지침에서도 질 관리 지표의 효과적인 적용과 성과 평가를 강조한다.[31] 국내에서는 아직 표준화된 질 관리 지표가 개발되어 보편적으로 사용되고 있지는 않으나 한국 현실에 맞는 성과지표를 개발하여 적용해 나가면서 유용성을 입증해 나가는 것이 중요하다(표 1).[396-398] 향후 한국형 임상 질 지표를 통하

여 성공적으로 심부전 치료의 질을 향상시키고 환자의 예후를 개선시키기 위해서 의료 정보와 통합하고 보건 시스템과 연결하는 제도적 노력 또한 필요하다.

표 1. 심부전으로 입원한 환자의 질 지표

질 지표 도메인	질 지표 항목	평가 방법
구조	1) 심부전 환자에서 기구 삽입/수술적 치료를 위한 카운셀링 혹은 다학제적 진료	해당 환자에게만 진료 혹은 계획된 사전 논의 시 적용으로 평가
치료	2) 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 금기증이나 부적응증이 없는 경우 베타차단제 사용	사용 여부 혹은 근거에 의해 사용 불가인 경우 적용으로 평가
	3) 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 금기증이나 부작용이 없는 경우 안지오텐신전환효소억제제/안지오텐신수용체차단제 혹은 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(ARNI) 사용	사용 여부 혹은 근거에 의해 사용 불가인 경우 적용으로 평가
	4) 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 금기증이나 부작용이 없는 경우 염류코르티코이드 수용체 길항제 사용	사용 여부 혹은 근거에 의해 사용 불가인 경우 적용으로 평가
	5) 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 금기증이나 부작용이 없는 경우 SGLT2 억제제 사용	사용 여부 혹은 근거에 의해 사용 불가인 경우 적용으로 평가
교육	6) 심부전 환자에서 퇴원 전 교육	구체적인 자료를 이용한 교육 시 적용 여부 평가
	7) 심부전 환자에서 재활 카운셀링	교육 자료 이용 혹은 재활의학과 자문 시 적용으로 평가

참고문헌

1. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993-1004.
2. Januzzi JL, Butler J, Fombu E, et al. Rationale and methods of the Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure (PROVE-HF). Am Heart J. 2018;199:130-6.
3. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. J Am Coll Cardiol. 2019;73:1264-72.
4. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, et al. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study. Eur J Heart Fail. 2018;20:491-500.
5. Khariton Y, Fonarow GC, Arnold SV, et al. Association Between Sacubitril/Valsartan Initiation and Health Status Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2019;7:933-41.
6. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383:1413-24.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008.
8. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation. 2005;112:2426-35.
9. 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.
10. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020;396:819-29.
11. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;77:772-810.
12. 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.
13. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, 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;396:121-8.
14. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. Lancet. 2019;393:61-73.
15. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987;316:1429-35.
16. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart

failure. N Engl J Med. 1991;325:293-302.
17. 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. ATLAS Study Group. Circulation. 1999;100:2312-8.
18. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med. 1992;327:685-91.
19. Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet. 2000;355:1575-81.
20. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA. 1995;273:1450-6.
21. Na SH, Lee JH, Lee HY, et al. Risk factors of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Cough in Patients with Hypertension. Korean Circ J. 2000;30:1540-5.
22. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1667-75.
23. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet. 2003;362:759-66.
24. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2003;362:772-6.
25. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. Lancet. 2009;374:1840-8.
26. 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.
27. Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). J Clin Pharmacol. 2010;50:401-14.
28. Trial watch: dual inhibition shows promise in hypertension. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:350.
29. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322:1077-84.
30. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JAMA. 2019;322:1085-95.
31. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42:3599-726.
32. 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.
33. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019;21:998-1007.
34. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, et al. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction: TRANSITION Study. JACC Heart Fail. 2020;8:822-33.
35. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med. 2019;380:539-48.
36. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, et al. Initiation of Angiotensin-Neprilysin Inhibition After Acute Decompensated Heart Failure: Secondary Analysis of the Open-label Extension of the PIONEER-HF Tri-

al. JAMA Cardiol. 2020;5:202-7.
37. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353:9-13.
38. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;344:1651-8.
39. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA. 2000;283:1295-302.
40. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005;26:215-25.
41. Lim NK, Lee SE, Lee HY, et al. Risk prediction for 30-day heart failure-specific readmission or death after discharge: Data from the Korean Acute Heart Failure (KorAHF) registry. J Cardiol. 2019;73:108-13.
42. Seo WW, Park JJ, Park HA, et al. Guideline-directed medical therapy in elderly patients with heart failure with reduced ejection fraction: a cohort study. BMJ Open. 2020;10:e030514.
43. Choi KH, Choi JO, Jeon ES, et al. Guideline-Directed Medical Therapy for Patients With Heart Failure With Midrange Ejection Fraction: A Patient-Pooled Analysis From the Kor HF and Kor AHF Registries. J Am Heart Assoc. 2018;7:e009806.
44. Ahn MS, Yoo BS, Yoon J, et al. Guideline-directed therapy at discharge in patients with heart failure and atrial fibrillation. Heart. 2020;106:292-8.
45. Cho MS, Kim MS, Lee SE, et al. Outcomes After Predischarge Initiation of β-Blocker in Patients Hospitalized for Severe Decompensated Heart Failure Requiring Inotropic Therapy. Can J Cardiol. 2018;34:1145-52.
46. Park JJ, Park HA, Cho HJ, et al. β-Blockers and 1-Year Postdischarge Mortality for Heart Failure and Reduced Ejection Fraction and Slow Discharge Heart Rate. J Am Heart Assoc. 2019;8:e011121.
47. Kim HJ, Jo SH, Lee MH, et al. The effect of beta-blockers in acute heart failure according to heart rate. Korean J Intern Med. 2021;36:898-905.
48. Choi KH, Lee GY, Choi JO, et al. The mortality benefit of carvedilol versus bisoprolol in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Korean J Intern Med. 2019;34:1030-9.
49. Ahn MS, Yoo BS, Son JW, et al. Beta-blocker Therapy at Discharge in Patients with Acute Heart Failure and Atrial Fibrillation. J Korean Med Sci. 2020;35:e278.
50. Weber KT, Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. Am J Cardiol. 1993;71:3A-11A.
51. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation. 1991;83:1849-65.
52. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341:709-17.
53. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364:11-21.
54. Hernandez AF, Mi X, Hammill BG, et al. Associations between aldosterone antagonist therapy and risks of mortality and readmission among patients with heart failure and reduced ejection fraction. JAMA. 2012;308:2097-107.
55. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348:1309-21.
56. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. Eur Heart J. 2012;33:2782-95.
57. Butler J, Anker SD, Filippatos G, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. Eur Heart J. 2021;42:1203-12.
58. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. Circulation. 2020;142:1040-54.
59. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin

in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385:1451-61.
60. Faris R, Flather MD, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2006;CD003838.
61. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol. 2002;82:149-58.
62. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. Circulation. 1999;100:1311-5.
63. Oster JR, Epstein M, Smoller S. Combined therapy with thiazide-type and loop diuretic agents for resistant sodium retention. Ann Intern Med. 1983;99:405-6.
64. Sica DA, Gehr TW. Diuretic combinations in refractory oedema states: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. Clin Pharmacokinet. 1996;30:229-49.
65. Young M, Plosker GL. Torasemide: a pharmacoeconomic review of its use in chronic heart failure. Pharmacoeconomics. 2001;19:679-703.
66. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. Am J Med. 2001;111:513-20.
67. Cosín J, Díez J, TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail. 2002;4:507-13.
68. Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med. 1998;339:387-95.
69. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. Ann Intern Med. 1991;114:886-94.
70. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. Am J Med. 2006;119:71.e1-8.
71. Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, et al. Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2145-52.
72. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med. 2006;355:2099-112.
73. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. JAMA. 2007;297:1332-43.
74. Park GH, Lee CM, Song JW, et al. Comparison of tolvaptan treatment between patients with the SIADH and congestive heart failure: a single-center experience. Korean J Intern Med. 2018;33:561-7.
75. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. Am Heart J. 2003;145:459-66.
76. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. Eur J Heart Fail. 2000;2:305-13.
77. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376:875-85.
78. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1938-45.
79. Böhm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol. 2013;102:11-22.
80. Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. Trends Cardiovasc Med. 2016;26:585-95.
81. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, et al. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. N Engl J Med. 1989;320:677-83.
82. Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, et al. A controlled

trial of digoxin in congestive heart failure. Am J Cardiol. 1988;61:371-5.
83. Lee DC, Johnson RA, Bingham JB, et al. Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxin versus placebo. N Engl J Med. 1982;306:699-705.
84. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. N Engl J Med. 1993;329:1-7.
85. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. J Am Coll Cardiol. 1993;22:955-62.
86. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336:525-33.
87. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, et al. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. J Card Fail. 2004;10:155-64.
88. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. BMJ. 2015;351:h4451.
89. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? J Am Coll Cardiol. 2003;42:1944-51.
90. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324:2497-508.
91. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA. 2003;289:871-8.
92. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. J Am Coll Cardiol. 2005;46:497-504.
93. Bavendiek U, Aguirre Davila L, Koch A, et al. Assumption versus evidence: the case of digoxin in atrial fibrillation and heart failure. Eur Heart J. 2017;38:2095-9.
94. Ingelfinger JA, Goldman P. The serum digitalis concentration--does it diagnose digitalis toxicity? N Engl J Med. 1976;294:867-70.
95. Sonnenblick M, Abraham AS, Meshulam Z, et al. Correlation between manifestations of digoxin toxicity and serum digoxin, calcium, potassium, and magnesium concentrations and arterial pH. Br Med J (Clin Res Ed). 1983;286:1089-91.
96. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2020;382:1883-93.
97. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2016;388:2895-903.
98. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2021;384:105-16.
99. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. J Am Coll Cardiol. 2021;78:97-108.
100. Felker GM, Solomon SD, Claggett B, et al. Assessment of Omecamtiv Mecarbil for the Treatment of Patients With Severe Heart Failure: A Post Hoc Analysis of Data From the GALACTIC-HF Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2022;7:26-34.
101. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. Circulation. 2009;119:2516-25.
102. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012;33:2719-47.
103. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014;64:e1-76.

104. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51.
105. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91.
106. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-92.
107. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383:955-62.
108. Lega JC, Bertoletti L, Gremillet C, et al. Consistency of safety and efficacy of new oral anticoagulants across subgroups of patients with atrial fibrillation. PLoS One. 2014;9:e91398.
109. Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5:711-9.
110. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2012;110:453-60.
111. Larsen TB, Lip GYH. Warfarin or novel oral anticoagulants for atrial fibrillation? Lancet. 2014;383:931-3.
112. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med. 1994;154:1449-57.
113. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146:857-67.
114. Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a "real world" nationwide cohort study. Thromb Haemost. 2011;106:739-49.
115. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm. 2019;16:e66-93.
116. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022;79:e21-129.
117. Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, et al. Stent Thrombosis in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. Circulation. 2020;141:781-3.
118. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet. 2019;394:1335-43.
119. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. Circulation. 2009;119:1616-24.
120. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. N Engl J Med. 2012;366:1859-69.
121. Lip GY, Wrigley BJ, Pisters R. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. Cochrane Database Syst Rev. 2012;CD003336.
122. Dunkman WB. Thromboembolism and antithrombotic therapy in congestive heart failure. J Cardiovasc Risk. 1995;2:107-17.
123. Cioffi G, Pozzoli M, Forni G, et al. Systemic thromboembolism in chronic heart failure. A prospective study in 406 patients. Eur Heart J. 1996;17:1381-9.
124. Baker DW, Wright RF. Management of heart failure. IV. Anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. JAMA. 1994;272:1614-8.
125. Katz SD. Left ventricular thrombus and the incidence of thromboembolism in patients with congestive heart failure: can clinical factors identify patients at increased risk? J Cardiovasc Risk.

1995;2:97-102.
126. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140:e596-646.
127. 대한심부전학회 연구위원회. KOREA HEART FAILURE FACT SHEET 2020. 대한심부전학회; 2021.
128. Rossi JS, Flaherty JD, Fonarow GC, et al. Influence of coronary artery disease and coronary revascularization status on outcomes in patients with acute heart failure syndromes: a report from OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). Eur J Heart Fail. 2008;10:1215-23.
129. Purek L, Laule-Kilian K, Christ A, et al. Coronary artery disease and outcome in acute congestive heart failure. Heart. 2006;92:598-602.
130. Flaherty JD, Bax JJ, De Luca L, et al. Acute heart failure syndromes in patients with coronary artery disease early assessment and treatment. J Am Coll Cardiol. 2009;53:254-63.
131. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med. 2008;168:847-54.
132. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364:1607-16.
133. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2016;374:1511-20.
134. Perera D, Clayton T, Petrie MC, et al. Percutaneous Revascularization for Ischemic Ventricular Dysfunction: Rationale and Design of the REVIVED-BCIS2 Trial: Percutaneous Coronary Intervention for Ischemic Cardiomyopathy. JACC Heart Fail. 2018;6:517-26.
135. Ellis SG, Cowley MJ, DiSciascio G, et al. Determinants of 2-year outcome after coronary angioplasty in patients with multivessel disease on the basis of comprehensive preprocedural evaluation. Implications for patient selection. The Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. Circulation. 1991;83:1905-14.
136. Bell MR, Gersh BJ, Schaff HV, et al. Effect of completeness of revascularization on long-term outcome of patients with three-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. Circulation. 1992;86:446-57.
137. Kang SH, Lee CW, Baek S, et al. Comparison of Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting Versus Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction. Am J Cardiol. 2017;120:69-74.
138. Park S, Ahn JM, Kim TO, et al. Revascularization in Patients With Left Main Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2020;76:1395-406.
139. Sun LY, Gaudino M, Chen RJ, et al. Long-term outcomes in patients with severely reduced left ventricular ejection fraction undergoing percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting. JAMA Cardiol. 2020;5(6):631-41.
140. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, et al. Survival Benefits of Invasive Versus Conservative Strategies in Heart Failure in Patients With Reduced Ejection Fraction and Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. Circ Heart Fail. 2017;10:e003255.
141. Gaudino M, Hameed I, Khan FM, et al. Treatment strategies in ischaemic left ventricular dysfunction: a network meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2020;ezaa319.
142. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J. 2000;21:2071-8.
143. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med. 1996;335:1933-40.
144. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl

J Med. 2002;346:877-83.
145. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352:225-37.
146. Uhm JS, Kim TH, Kim IC, et al. Long-Term Prognosis of Patients with an Implantable Cardioverter-Defibrillator in Korea. Yonsei Med J. 2017;58:514-20.
147. Cho Y, Cho SY, Oh IY, et al. Implantable Cardioverter-defibrillator Utilization and Its Outcomes in Korea: Data from Korean Acute Heart Failure Registry. J Korean Med Sci. 2020;35:e397.
148. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2016;375:1221-30.
149. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, et al. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. Heart. 2018;104:144-50.
150. Yang PS, Kang Y, Bae HJ, et al. Mortality among ischemic and nonischemic heart failure patients with a primary implantable cardioverter-defibrillator. J Arrhythm. 2021;37:1537-45.
151. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2004;351:2481-8.
152. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353:2001-7.
153. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy P-PHM, et al. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. N Engl J Med. 2020;383:526-36.
154. Joung B, Lexcen DR, Ching CK, et al. Additional antitachycardia pacing programming strategies further reduce unnecessary implantable cardioverter-defibrillator shocks. Heart Rhythm. 2020;17:98-105.
155. Yang JH, Byeon K, Yim HR, et al. Predictors and clinical impact of inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in Korean patients. J Korean Med Sci. 2012;27:619-24.
156. Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2005;46:2183-92.
157. Park SJ, On YK, Byeon K, et al. Short- and long-term outcomes depending on electrical dyssynchrony markers in patients presenting with acute heart failure: clinical implication of the first-degree atrioventricular block and QRS prolongation from the Korean Heart Failure registry. Am Heart J. 2013;165:57-64.e2.
158. Choi KH, Han S, Lee GY, et al. Prognostic Significance of Left Axis Deviation in Acute Heart Failure Patients with Left Bundle branch block: an Analysis from the Korean Acute Heart Failure (KorAHF) Registry. Korean Circ J. 2018;48:1002-11.
159. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. Chest. 2002;122:528-34.
160. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. Am Heart J. 2002;143:398-405.
161. O'Brien T, Park MS, Youn JC, et al. The Past, Present and Future of Cardiac Resynchronization Therapy. Korean Circ J. 2019;49:384-99.
162. Lee SH, Park SJ, Kim JS, et al. Mid-term outcomes in patients implanted with cardiac resynchronization therapy. J Korean Med Sci. 2014;29:1651-7.
163. Uhm JS, Oh J, Cho IJ, et al. Left Ventricular End-Systolic Volume Can Predict 1-Year Hierarchical Clinical Composite End Point in Patients with Cardiac Resynchronization Therapy. Yonsei Med J. 2019;60:48-55.
164. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med. 2001;344:873-80.
165. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol. 2002;39:2026-33.
166. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. JAMA. 2003;289:2685-94.
167. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardi-

ac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004;350:2140-50.
168. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005;352:1539-49.
169. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 2009;361:1329-38.
170. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1834-43.
171. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med. 2010;363:2385-95.
172. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. JAMA Intern Med. 2014;174:1340-8.
173. Zweerink A, Friedman DJ, Klem I, et al. Size Matters: Normalization of QRS Duration to Left Ventricular Dimension Improves Prediction of Long-Term Cardiac Resynchronization Therapy Outcome. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018;11:e006767.
174. Kutyifa V, Stockburger M, Daubert JP, et al. PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block: a Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy substudy. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7:645-51.
175. Varma N, Lappe J, He J, et al. Sex-Specific Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Effect of Left Ventricular Size and QRS Duration in Left Bundle Branch Block. JACC Clin Electrophysiol. 2017;3:844-53.
176. Yamasaki H, Lustgarten D, Cerkvenik J, et al. Adaptive CRT in patients with normal AV conduction and left bundle branch block: Does QRS duration matter? Int J Cardiol. 2017;240:297-301.
177. Varma N, Wang JA, Jaswal A, et al. CRT Efficacy in "Mid-Range" QRS Duration Among Asians Contrasted to Non-Asians, and Influence of Height. JACC Clin Electrophysiol. 2022;8:211-21.
178. Kang SH, Oh IY, Kang DY, et al. Cardiac resynchronization therapy and QRS duration: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Korean Med Sci. 2015;30:24-33.
179. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med. 2013;369:1395-405.
180. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J. 2021;42:3427-520.
181. Fantoni C, Kawabata M, Massaro R, et al. Right and left ventricular activation sequence in patients with heart failure and right bundle branch block: a detailed analysis using three-dimensional non-fluoroscopic electroanatomic mapping system. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005;16:112-9; discussion 120-121.
182. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). JACC Heart Fail. 2013;1:500-7.
183. Hwang JK, Gwag HB, Park KM, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation accompanied by slow ventricular response. PLoS One. 2019;14:e0210603.
184. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). J Cardiovasc Electrophysiol. 2005;16:1160-5.
185. Cho SW, Gwag HB, Hwang JK, et al. Clinical features, predictors, and long-term prognosis of pacing-induced cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2019;21:643-51.
186. Kim JH, Kang KW, Chin JY, et al. Major determinant of the occurrence of pacing-induced cardiomyopathy in complete atrioventricular block: a multicentre, retrospective analysis over a 15-year period in South Korea. BMJ Open. 2018;8:e019048.
187. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic

dysfunction. N Engl J Med. 2013;368:1585-93.
188. Gwag HB, Chun KJ, Hwang JK, et al. Comparison of De Novo versus Upgrade Cardiac Resynchronization Therapy; Focused on the Upgrade for Pacing-Induced Cardiomyopathy. Yonsei Med J. 2017;58:703-9.
189. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. Heart Rhythm. 2016;13:2272-8.
190. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA. 2002;288:3115-23.
191. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Circulation. 2003;107:2932-7.
192. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-200.
193. Hernandez GA, Blumer V, Arcay L, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Inotrope-Dependent Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Heart Fail. 2018;6:734-42.
194. Lee SS, Kwon HJ, Park KM, et al. Cardiac resynchronization therapy in New York Heart Association class-IV patients dependent on intravenous drugs or invasive supportive treatments. ESC Heart Fail. 2020;7:3109-18.
195. Sze E, Samad Z, Dunning A, et al. Impaired Recovery of Left Ventricular Function in Patients With Cardiomyopathy and Left Bundle Branch Block. J Am Coll Cardiol. 2018;71:306-17.
196. Schwerg M, Dreger H, Poller WC, et al. Efficacy of optimal medical therapy and cardiac resynchronization therapy upgrade in patients with pacemaker-induced cardiomyopathy. J Interv Card Electrophysiol. 2015;44:289-96.
197. Levy F, Laurent M, Monin JL, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1466-72.
198. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43:561-632.
199. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021;143:e35-71.
200. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, et al. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. Lancet. 2018;391:960-9.
201. Goliasch G, Bartko PE, Pavo N, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. Eur Heart J. 2018;39:39-46.
202. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med. 2018;379:2307-18.
203. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. N Engl J Med. 2018;379:2297-306.
204. Senni M, Adamo M, Metra M, et al. Treatment of functional mitral regurgitation in chronic heart failure: can we get a "proof of concept" from the MITRA-FR and COAPT trials? Eur J Heart Fail. 2019;21:852-61.
205. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12:353-62.
206. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, et al. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and

European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. Eur Heart J. 2021;ehab086.
207. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, et al. COAPT-Like Profile Predicts Long-Term Outcomes in Patients With Secondary Mitral Regurgitation Undergoing MitraClip Implantation. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14:15-25.
208. Godino C, Munafò A, Scotti A, et al. MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International MitraBridge Registry. J Heart Lung Transplant. 2020;39:1353-62.
209. Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2017;19:1624-34.
210. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. Circ Heart Fail. 2017;10:e003875.
211. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2016;4:464-72.
212. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. Eur J Heart Fail. 2017;19:1258-69.
213. Brann A, Janvanishstaporn S, Greenberg B. Association of Prior Left Ventricular Ejection Fraction With Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure With Midrange Ejection Fraction. JAMA Cardiol. 2020;5:1027-35.
214. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 2006;27:2338-45.
215. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003;362:777-81.
216. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail. 2018;20:1230-9.
217. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJV, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. Eur J Heart Fail. 2014;16:33-40.
218. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. Eur Heart J. 2018;39:26-35.
219. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2009;53:2150-8.
220. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2016;37:455-62.
221. Gwag HB, Lee GY, Choi JO, et al. Fate of Acute Heart Failure Patients With Mid-Range Ejection Fraction. Circ J. 2018;82:2071-8.
222. Cho JH, Choe WS, Cho HJ, et al. Comparison of Characteristics and 3-Year Outcomes in Patients With Acute Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. Circ J. 2019;83:347-56.
223. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381:1609-20.
224. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. Circulation. 2020;141:352-61.
225. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med. 2021;384:117-28.
226. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med.

2006;355:251-9.
227. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med. 2006;355:260-9.
228. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. Eur Heart J. 2012;33:1750-7.
229. Youn JC, Han S, Ryu KH. Temporal Trends of Hospitalized Patients with Heart Failure in Korea. Korean Circ J. 2017;47:16-24.
230. Choi HM, Park MS, Youn JC. Update on heart failure management and future directions. Korean J Intern Med. 2019;34:11-43.
231. Kim ES, Youn JC, Baek SH. Update on the Pharmacotherapy of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. CPP. 2020;2:113-33.
232. Youn JC, Ahn Y, Jung HO. Pathophysiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Heart Fail Clin. 2021;17:327-35.
233. Shim CY. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: the Major Unmet Need in Cardiology. Korean Circ J. 2020;50:1051-61.
234. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2020;17:559-73.
235. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104.
236. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315:36-46.
237. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2017;136:6-19.
238. Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, et al. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. Circulation. 2022;145:184-93.
239. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. Circulation. 2021;144:1284-94.
240. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. Eur J Heart Fail. 2021;23:1217-25.
241. Vaduganathan M, Claggett BL, Desai AS, et al. Prior Heart Failure Hospitalization, Clinical Outcomes, and Response to Sacubitril/Valsartan Compared With Valsartan in HFpEF. J Am Coll Cardiol. 2020;75:245-54.
242. Pfeffer MA, Pitt B, McKinlay SM. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014;371:181-2.
243. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. Circulation. 2015;131:34-42.
244. de Denus S, O'Meara E, Desai AS, et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT - New Insights into Regional Variation. N Engl J Med. 2017;376:1690-2.
245. Kim SH, Yun SC, Park JJ, et al. Beta-Blockers in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Results from The Korea Acute Heart Failure (KorAHF) Registry. Korean Circ J. 2019;49:238-48.
246. Kim KA, Kim ES, Youn JC, et al. A dose-response relationship of renin-angiotensin system blockers and beta-blockers in patients with acute heart failure syndrome: a nationwide prospective cohort study. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022;pvac002.
247. Hasenfuß G, Hayward C, Burkhoff D, et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. Lancet. 2016;387:1298-304.
248. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. Circulation.

2018;137:364-75.
249. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, et al. One-Year Safety and Clinical Outcomes of a Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2018;3:968-77.
250. Kim MN, Park SM. Current Status of Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapy in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Heart Fail Clin. 2021;17:463-82.
251. Rosalia L, Ozturk C, Shoar S, et al. Device-Based Solutions to Improve Cardiac Physiology and Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC Basic Transl Sci. 2021;6:772-95.
252. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2016;18:226-41.
253. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2009;53:589-96.
254. Sheehan F, Redington A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. Heart. 2008;94:1510-5.
255. Buckberg G, Hoffman JIE. Right ventricular architecture responsible for mechanical performance: unifying role of ventricular septum. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148:3166-3171.e1-4.
256. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, et al. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Card Fail Rev. 2019;5:140-6.
257. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2018;137:e578-622.
258. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23:685-713; quiz 786-8.
259. Atluri P, Goldstone AB, Fairman AS, et al. Predicting right ventricular failure in the modern, continuous flow left ventricular assist device era. Ann Thorac Surg. 2013;96:857-63; discussion 863-864.
260. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, et al. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139:1316-24.
261. Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, et al. Pulmonary Artery Pulsatility Index Is Associated With Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device Surgery. J Card Fail. 2016;22:110-6.
262. Fitzpatrick JR, Frederick JR, Hsu VM, et al. Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. J Heart Lung Transplant. 2008;27:1286-92.
263. Drakos SG, Janicki L, Horne BD, et al. Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. Am J Cardiol. 2010;105:1030-5.
264. Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2006;47:799-803.
265. Piazza G, Goldhaber SZ. The acutely decompensated right ventricle: pathways for diagnosis and management. Chest. 2005;128:1836-52.
266. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. Nat Rev Cardiol. 2021;18:169-93.
267. Cooper LT, Keren A, Sliwa K, et al. The global burden of myocarditis: part 1: a systematic literature review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. Glob Heart. 2014;9:121-9.
268. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, et al. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2348-64.
269. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, et al.

Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2018;11:e004228.
270. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;141:e69-92.
271. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. Hum Pathol. 1987;18:619-24.
272. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013;34:2636-48, 2648a-2648d.
273. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. J Am Coll Cardiol. 2018;72:3158-76.
274. Grigoratos C, Di Bella G, Aquaro GD. Diagnostic and prognostic role of cardiac magnetic resonance in acute myocarditis. Heart Fail Rev. 2019;24:81-90.
275. Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, et al. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. Circ Res. 2019;124:1568-83.
276. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. Circ Heart Fail. 2020;13:e007405.
277. Lee YI, Chung S, Yang JH, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Fulminant Myocarditis: Increase of Cardiac Enzyme and SOFA Score Is Associated with High Mortality. J Clin Med. 2021;10:1526.
278. Atluri P, Ullery BW, MacArthur JW, et al. Rapid onset of fulminant myocarditis portends a favourable prognosis and the ability to bridge mechanical circulatory support to recovery. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;43:379-82.
279. Yoshizawa S, Kato TS, Mancini D, et al. Outcome of patients having heart transplantation for lymphocytic myocarditis. Am J Cardiol. 2013;112:405-10.
280. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. Heart. 2001;85:499-504.
281. Jang SY, Kim D, Choi J, et al. Incidence, Cause of Death, and Survival of Amyloidosis in Korea: A Retrospective Population-Based Study. International Journal of Heart Failure. 2021;3:172-8.
282. Kim D, Choi JO, Kim K, et al. Untangling Amyloidosis: Recent Advances in Cardiac Amyloidosis. International Journal of Heart Failure. 2020;2:231-9.
283. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;142:e7-22.
284. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2021;42:1554-68.
285. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016;133:2404-12.
286. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric Echocardiography Scores for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13:909-20.
287. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73:2872-91.
288. Cheung CC, Roston TM, Andrade JG, et al. Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis: Challenges in Risk Stratification and Treatment. Can J Cardiol. 2020;36:416-23.
289. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379:1007-16.
290. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. Eur J Heart Fail. 2021;23:277-85.
291. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. Circulation. 2019;139:431-43.
292. Suhr OB, Coelho T, Buades J, et al. Efficacy and

safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:109.
293. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, et al. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1468-76.
294. Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, et al. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. Eur J Heart Fail. 2014;16:317-24.
295. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21:553-76.
296. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2020;142:e558-631.
297. Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2014;130:484-95.
298. Chang SA, Oh JK. Constrictive Pericarditis: A Medical or Surgical Disease? J Cardiovasc Imaging. 2019;27:178-86.
299. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, et al. Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardiectomy. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1445-52.
300. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015;36:2921-64.
301. Imazio M, Brucato A, Mayosi BM, et al. Medical therapy of pericardial diseases: part II: Noninfectious pericarditis, pericardial effusion and constrictive pericarditis. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2010;11:785-94.
302. Welch TD, Ling LH, Espinosa RE, et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7:526-34.
303. Bogaert J, Francone M. Pericardial disease: value of CT and MR imaging. Radiology. 2013;267:340-56.
304. Talreja DR, Edwards WD, Danielson GK, et al. Constrictive pericarditis in 26 patients with histologically normal pericardial thickness. Circulation. 2003;108:1852-7.
305. Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: novel criteria for diagnosis in the cardiac catheterization laboratory. J Am Coll Cardiol. 2008;51:315-9.
306. Yang JH, Miranda WR, Borlaug BA, et al. Right Atrial/Pulmonary Arterial Wedge Pressure Ratio in Primary and Mixed Constrictive Pericarditis. J Am Coll Cardiol. 2019;73:3312-21.
307. Chowdhury UK, Subramaniam GK, Kumar AS, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: a clinical, echocardiographic, and hemodynamic evaluation of two surgical techniques. Ann Thorac Surg. 2006;81:522-9.
308. Haley JH, Tajik AJ, Danielson GK, et al. Transient constrictive pericarditis: causes and natural history. J Am Coll Cardiol. 2004;43:271-5.
309. Feng D, Glockner J, Kim K, et al. Cardiac magnetic resonance imaging pericardial late gadolinium enhancement and elevated inflammatory markers can predict the reversibility of constrictive pericarditis after antiinflammatory medical therapy: a pilot study. Circulation. 2011;124:1830-7.
310. Chang SA, Choi JY, Kim EK, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose PET/CT Predicts Response to Steroid Therapy in Constrictive Pericarditis. J Am Coll Cardiol. 2017;69:750-2.
311. Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Candell-Riera J, et al. Transient cardiac constriction: an unrecognized pattern of evolution in effusive acute idiopathic pericarditis. Am J Cardiol. 1987;59:961-6.
312. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Imazio M, et al. International collaborative systematic review of controlled clinical trials on pharmacologic treatments for acute pericarditis and its recurrences. Am Heart J. 2010;160:662-70.

313. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. N Engl J Med. 2013;369:1522-8.
314. Imazio M, Trinchero R, Brucato A, et al. COlchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Heart J. 2010;31:2749-54.
315. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. JAMA. 2014;312:1016-23.
316. Cho IJ, Chang HJ, Chung H, et al. Differential Impact of Constrictive Physiology after Pericardiocentesis in Malignancy Patients with Pericardial Effusion. PLoS One. 2015;10:e0145461.
317. Kim SR, Kim EK, Cho J, et al. Effect of Anti-Inflammatory Drugs on Clinical Outcomes in Patients With Malignant Pericardial Effusion. J Am Coll Cardiol. 2020;76:1551-61.
318. Mayosi BM, Wiysonge CS, Ntsekhe M, et al. Mortality in patients treated for tuberculous pericarditis in sub-Saharan Africa. S Afr Med J. 2008;98:36-40.
319. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. Circulation. 2005;112:3608-16.
320. Kim MS, Chang SA, Kim EK, et al. The Clinical Course of Tuberculous Pericarditis in Immunocompetent Hosts Based on Serial Echocardiography. Korean Circ J. 2020;50:599-609.
321. Hyeon CW, Yi HK, Kim EK, et al. The role of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in the differential diagnosis of pericardial disease. Sci Rep. 2020;10:21524.
322. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. Cochrane Database Syst Rev. 2002;CD000526.
323. Reuter H, Burgess LJ, Louw VJ, et al. The management of tuberculous pericardial effusion: experience in 233 consecutive patients. Cardiovasc J S Afr. 2007;18:20-5.
324. Wiysonge CS, Ntsekhe M, Thabane L, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9:CD000526.
325. Ha JW, Ommen SR, Tajik AJ, et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy using mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography. Am J Cardiol. 2004;94:316-9.
326. Reuss CS, Wilansky SM, Lester SJ, et al. Using mitral "annulus reversus" to diagnose constrictive pericarditis. Eur J Echocardiogr. 2009;10:372-5.
327. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. Am Heart J. 2008;155:408-17.
328. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. Eur Heart J. 2018;39:2032-46.
329. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. Eur Heart J. 2018;39:2047-62.
330. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2018;72:874-82.
331. Lu X, Li P, Teng C, et al. Prognostic factors of Takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. ESC Heart Fail. 2021;8:3663-89.
332. Dias A, Núñez Gil IJ, Santoro F, et al. Takotsubo syndrome: State-of-the-art review by an expert panel - Part 1. Cardiovasc Revasc Med. 2019;20:70-9.
333. Dias A, Núñez Gil IJ, Santoro F, et al. Takotsubo syndrome: State-of-the-art review by an expert panel - Part 2. Cardiovasc Revasc Med. 2019;20:153-66.
334. Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, et al. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management. J Am Coll Cardiol. 2015;66:1714-28.
335. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62:e147-239.
336. Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature. Pacing Clin Electrophysiol. 2005;28:710-21.
337. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC

Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42:373-498.

338. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1949-61.

339. Dagres N, Varounis C, Gaspar T, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review and meta-analysis. J Card Fail. 2011;17:964-70.

340. Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, et al. Regression of Diffuse Ventricular Fibrosis Following Restoration of Sinus Rhythm With Catheter Ablation in Patients With Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: A Substudy of the CAMERA MRI Trial. JACC Clin Electrophysiol. 2018;4:999-1007.

341. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Survival Prospects and Circumstances of Death in Contemporary Adult Congenital Heart Disease Patients Under Follow-Up at a Large Tertiary Centre. Circulation. 2015;132:2118-25.

342. Budts W, Roos-Hesselink J, Rädle-Hurst T, et al. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2016;37:1419-27.

343. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2021;42:563-645.

344. Hernández-Madrid A, Paul T, Abrams D, et al. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. Europace. 2018;20:1719-53.

345. Van De Bruaene A, Meier L, Droogne W, et al. Management of acute heart failure in adult patients with congenital heart disease. Heart Fail Rev. 2018;23:1-14.

346. Wever-Pinzon O, Drakos SG, Fang JC. Team-based Care for Advanced Heart Failure. Heart Fail Clin. 2015;11:467-77.

347. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. N Engl J Med. 1995;333:1190-5.

348. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, et al. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. JAMA. 2004;291:1358-67.

349. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, et al. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. Circulation. 2005;111:179-85.

350. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G, et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. J Am Coll Cardiol. 2002;39:471-80.

351. White SM, Hill A. A heart failure initiative to reduce the length of stay and readmission rates. Prof Case Manag. 2014;19:276-84.

352. Feltner C, Jones CD, Cené CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;160:774-84.

353. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2004;44:810-9.

354. Rich MW, Gray DB, Beckham V, et al. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive heart failure. Am J Med. 1996;101:270-6.

355. McDonald K, Ledwidge M, Cahill J, et al. Elimination of early rehospitalization in a randomized, controlled trial of multidisciplinary care in a high-risk, elderly heart failure population: the potential contributions of specialist care, clinical stability and

optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor dose at discharge. Eur J Heart Fail. 2001;3:209-15.
356. Lee JJ, Kim YS, Chung S, et al. Impact of a Multidisciplinary Team Approach on Extracorporeal Circulatory Life Support-Bridged Heart Transplantation. J Chest Surg. 2021;54:99-105.
357. Riegel B, Bennett JA, Davis A, et al. Cognitive impairment in heart failure: issues of measurement and etiology. Am J Crit Care. 2002;11:520-8.
358. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RHH, et al. What Are Effective Program Characteristics of Self-Management Interventions in Patients With Heart Failure? An Individual Patient Data Meta-analysis. J Card Fail. 2016;22:861-71.
359. Lainscak M, Blue L, Clark AL, et al. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2011;13:115-26.
360. Kim J, Shin MS, Park YM, et al. Associations of Advance Directive Knowledge, Attitudes, and Barriers/Benefits With Preferences for Advance Treatment Directives Among Patients With Heart Failure and Their Caregivers. J Card Fail. 2020;26:61-9.
361. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2017;19:1427-43.
362. Kim C. Overview of Cardiac Rehabilitation and Current Situations in Korea. Annals of CardioPulmonary Rehabilitation. 2021;1:6-16.
363. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301:1451-9.
364. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301:1439-50.
365. Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al. Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure: Individual Participant Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2019;73:1430-43.
366. Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. Eur J Heart Fail. 2018;20:1735-43.
367. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. Circ Heart Fail. 2015;8:33-40.
368. Taylor RS, Long L, Mordi IR, et al. Exercise-Based Rehabilitation for Heart Failure: Cochrane Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis. JACC Heart Fail. 2019;7:691-705.
369. Cooper LB, Mentz RJ, Sun JL, et al. Psychosocial Factors, Exercise Adherence, and Outcomes in Heart Failure Patients: Insights From Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION). Circ Heart Fail. 2015;8:1044-51.
370. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, et al. High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Circulation. 2017;135:839-49.
371. Im HW, Baek S, Jee S, et al. Barriers to Outpatient Hospital-Based Cardiac Rehabilitation in Korean Patients With Acute Coronary Syndrome. Ann Rehabil Med. 2018;42:154-65.
372. Kim WS. Exercise-based Cardiac Rehabilitation in Heart Failure. Annals of CardioPulmonary Rehabilitation. 2021;1:57-65.
373. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. Eur J Prev Cardiol. 2013;20:442-67.
374. The korean Society of Heart Failure. 2018 KSHF focused update of the 2016 KSHF guideline for the management of CHRONIC HEART FAILURE: 16 THINGS CHANGED. The korean Society of Heart Failure; 2018.
375. Giuliano C, Karahalios A, Neil C, et al. The effects of resistance training on muscle strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure - A meta-analysis. Int J Cardiol.

2017;227:413-23.
376. Clark RA, Conway A, Poulsen V, et al. Alternative models of cardiac rehabilitation: a systematic review. Eur J Prev Cardiol. 2015;22:35-74.
377. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. Circulation. 2019;140:e69-89.
378. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42:3227-337.
379. Pedretti RFE, Iliou MC, Israel CW, et al. Comprehensive multicomponent cardiac rehabilitation in cardiac implantable electronic devices recipients: a consensus document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC; Secondary prevention and rehabilitation section) and European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace. 2021;23:1336-1337o.
380. Van Thielen G, Paelinck BP, Beckers P, et al. Rate response and cardiac resynchronisation therapy in chronic heart failure: higher cardiac output does not acutely improve exercise performance: a pilot trial. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008;15:197-202.
381. Dunlay SM, Allison TG, Pereira NL. Changes in cardiopulmonary exercise testing parameters following continuous flow left ventricular assist device implantation and heart transplantation. J Card Fail. 2014;20:548-54.
382. Schmidt T, Bjarnason-Wehrens B, Predel H-G, et al. Exercise after Heart Transplantation: Typical Alterations, Diagnostics and Interventions. Int J Sports Med. 2021;42:103-11.
383. Wilhelm M, Abreu A, Adami PE, et al. EAPC Core Curriculum for Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2022;29:251-74.
384. Richter D, Guasti L, Walker D, et al. Frailty in cardiology: definition, assessment and clinical implications for general cardiology. A consensus document of the Council for Cardiology Practice (CCP), Association for Acute Cardio Vascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Council on Valvular Heart Diseases (VHD), Council on Hypertension (CHT), Council of Cardio-Oncology (CCO), Working Group (WG) Aorta and Peripheral Vascular Diseases, WG e-Cardiology, WG Thrombosis, of the European Society of Cardiology, European Primary Care Cardiology Society (EPCCS). Eur J Prev Cardiol. 2022;29:216-27.
385. Morris AA, Khazanie P, Drazner MH, et al. Guidance for Timely and Appropriate Referral of Patients With Advanced Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;144:e238-50.
386. Kim NS. Defining and Applying Clinical Indicator for Quality Improvement. Quality Improvement in Health Care. 2010;16:7-13.
387. Spertus JA, Bonow RO, Chan P, et al. ACCF/AHA new insights into the methodology of performance measurement: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on performance measures. Circulation. 2010;122:2091-106.
388. Bonow RO, Ganiats TG, Beam CT, et al. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 performance measures for adults with heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association-Physician Consortium for Performance Improvement. Circulation. 2012;125:2382-401.
389. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures, Bonow RO, Masoudi FA, et al. ACC/AHA classification of care metrics: performance measures and quality metrics: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. Circulation. 2008;118:2662-6.
390. Heidenreich PA, Fonarow GC, Breathett K, et al. 2020 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. J Am Coll Cardiol. 2020;76:2527-64.
391. Maeda JLK. Evidence-based heart failure performance measures and clinical outcomes: a systematic

review. J Card Fail. 2010;16:411-8.
392. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Associations between outpatient heart failure process-of-care measures and mortality. Circulation. 2011;123:1601-10.
393. Youn YJ, Yoo BS, Lee JW, et al. Treatment performance measures affect clinical outcomes in patients with acute systolic heart failure: report from the Korean Heart Failure Registry. Circ J. 2012;76:1151-8.
394. Yoo BS, Oh J, Hong BK, et al. SUrvey of Guideline Adherence for Treatment of Systolic Heart Failure in Real World (SUGAR): a multi-center, retrospective, observational study. PLoS One. 2014;9:e86596.
395. Suzuki S, Yoshihisa A, Sato Y, et al. Clinical Significance of Get With the Guidelines-Heart Failure Risk Score in Patients With Chronic Heart Failure After Hospitalization. J Am Heart Assoc. 2018;7:e008316.
396. Ahn MS, Yoo BS, Yoon J, et al. Prognostic Effect of Guideline-Directed Therapy Is More Noticeable Early in the Course of Heart Failure. J Korean Med Sci. 2019;34:e133.
397. Lee SE, Lee HY, Cho HJ, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Acute Heart Failure in Korea: Results from the Korean Acute Heart Failure Registry (KorAHF). Korean Circ J. 2017;47:341-53.
398. Yoo BS. Current status and problems regarding treating heart failure. J Korean Med Assoc. 2022;65:4-7.

원인 질환과 동반 질환 치료

Part III

Chapter

38 고혈압

핵심 권고사항

1. 좌심실 박출률과 관계없이 심부전 환자에서 혈압이 140/90 mmHg 이상일 경우 고혈압 약물치료가 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)
2. 박출률 감소 심부전 환자에서, 고혈압 약물치료로 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제, 베타차단제, 이뇨제 및 알도스테론길항제의 사용을 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
3. 혈압이 목표 수치까지 조절되지 않을 경우 디하이드로피리딘계 칼슘통로차단제 추가를 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)
4. 박출률 보존 심부전 환자에서 고혈압 약물치료의 기준 및 목표혈압은 박출률 감소 심부전 환자와 비슷하게 하는 것이 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)
5. 좌심실비대가 동반된 경우, 레닌-안지오텐신계 차단제와 칼슘통로차단제 및 이뇨제 조합을 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
6. 좌심실비대가 동반된 경우, 수축기혈압은 120-130 mmHg의 범위까지 감소시키는 것이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)

고혈압은 가장 중요한 심뇌혈관 질환의 위험인자로, 심부전의 중요한 원인질환이자 동반질환이다.[1-3] 고혈압의 기준을 130/80 mmHg로 했을 때, 미국에서 2011년에서 2014년까지는 20세 이상 미국인 중 45.6%에서 고혈압이 있었으나, 2015년에서 2018년 통계에서는 47.3%로 증가되어 남자가 63,100,000명(51.7%), 여자가 58,400,000명(42.5%)이었다.[4] 국내의 2019년 통계를 보면, 20세 이상 한국인 중 28%에서 고혈압이 있었고, 남자 630만 명(30%), 여자 577만 명(27%)이었다.[5] 증가된 혈압은 심부전의 발생에 중요한 위험인자로, 심부전이 있는 환자 중 약 2/3 정도가 고혈압의 병력을 가지고 있기 때문에, 적절한 고혈압의 진단과 치료는

심부전의 발생을 예방하고 치료하는 데 매우 중요하다.[6-8]

1. 심부전 발생에 있어서 고혈압의 역할

고혈압은 전 연령에서 심부전의 발생과 악화에 있어 중요한 위험인자이며,[9] ADHERE레지스트리(Acute Decompensated Heart Failure National Registry)에서 고혈압으로 인한 심부전이 30% 이상에서 있었고, 좌심실 박출률 55% 이상인 경우에 고혈압으로 인한 심부전의 빈도가 더 높았다.[10,11] 다른 대규모 심부전연구에서도 고혈압은 심부전 환자의 원인질환으로 11-23%를 차지한다.[12,13] 우리나라의 심부전 등록 연구에서도 이와 같은 내용이 발표되었다.[14] 2004년부터 2009년까지 한국인을 대상으로 한 심부전연구(KorHF: Korean Heart Failure)에는 약 3,200명의 심부전 환자가 포함되었는데, 이들 중 36.7%에서 고혈압으로 인한 심부전이었다.[15] 이보다 최근인 2011년에서 2014년까지 시행된 급성 심부전 환자를 대상으로 한 레지스트리 연구(KorAHF: Korean Acute Heart Failure)에는 5,625명의 환자들이 포함되었는데, 고혈압으로 인한 심부전의 비율은 4%에 불과하였다.[16] 하지만, 이들 레지스트리의 고혈압이 있는 환자 비율은 KorHF에서는 46.5%에서 동반되었는데, KorAHF에서는 62.2%로 확인되어서, 고혈압은 심부전 환자의 다수에서 발견되는 중요한 심혈관계 위험인자이다.

고혈압이 심부전에 대한 직접적인 원인인지, 아니면 심부전의 발생에 기여하는지는 확실하지 않다. 혈압의 증가가 심부전을 유발시키는데 충분하지 않을지라도, 여러 가지 심장병에서 심부전으로의 이행위험을 증가시킨다. 고혈압은 좌심실의 후부하를 증가시켜 수축기 및 이완기 장애를 일으키고, 좌심실의 재형성을 촉진시킨다. 또한, 좌심실 벽 스트레스를 증가시켜 산소소비량을 증가시키고, 관상동맥 내피세포 기능장애와 미세순환 장애를 통한 심근의 허혈을 유발하게 되어 심근의 장애를 악화시킨다. 또한 심근경색이 있는 환자에서 고혈압은 신경호르몬계를 항진시켜 심실의 재형성을 악화시켜 심부전의 발생을 증가시킨다.[17]

고혈압의 적절한 관리는 심부전의 발생위험을 약 50% 정도 낮출 수 있는 것으로 알려져 있으며,[18,19] 적절한 혈압의 관리를 통해 심근의 수축 기능이 회복하는 것으로 보고되었다.[20] 고혈압으로 인한 좌심실비대의 경우도 혈압을 조절하면 좌심실비대가 호전될 수 있고,[21] 좌심실비대가 호전되는 것은 심혈관계 질환의 발생위험을 낮추기 때문에 심부전의 발생도 감소될 수 있다.[22]

혈압을 철저하게 조절하면 고혈압으로 인한 구조적 재형성을 방지하여 심부전의 발생을 감소시킬 수 있는 것인지에 대한 의문이 있었는데, 혈압을 너무 많이 조절해서 혈압이 낮아질 경우 심혈관계 질환의 위험도가 증가될 것이라는 J-커브 가설은 오랜 기간 동안 논쟁이 되었고, 결과들도 상이하게 나타났다.[23,24] 최근 합의된 사항은 철저한 혈압의 조절은 심혈관계 위험이 낮은 고혈압 환자에서 대부분 심혈관계 질환을 감소시키지만, 관상동맥 심장병의 위험이 높은 환자에서 심혈관계 질환을 증가시킨다.[25] 최

근 발표된 SPRINT 연구에 의하면, 수축기 혈압을 120 mmHg 미만으로 철저하게 조절한 군에서 수축기 혈압 140 mmHg 미만으로 조절한 보통 치료군에 비해 심부전을 포함한 복합 심혈관계 질환의 위험도를 38% 감소시킴을 보였다.[26] 60세 이상 환자들을 대상으로 한 전향적 연구에서 수축기 혈압을 130 mmHg 미만으로 철저하게 조절했던 군이, 150 mmHg 미만으로 조절했던 통상 치료군에 비해 급성 비대상성 심부전의 발생이 73% 낮았다.[27]

2 .박출률 감소 심부전 환자에서 고혈압 관리

중증 심부전 환자에서는 혈압이 낮은 경우가 많지만, 혈압이 높은 박출률 감소 심부전 환자에서는 일반적인 심부전 치료와 함께 고혈압에 대한 치료도 중요하다. 우선 체중 감량, 저염식 및 운동량의 증가를 포함한 생활습관의 개선이 중요하다.[8,28,29] 치료 약제의 선택은 혈압 강하를 도모하면서 심부전에 대한 치료를 같이하는 것을 원칙으로 한다. 안지오텐신전환효소억제제는 고혈압이 있는 박출률 감소 심부전 환자에서 1차 치료약제이고, 안지오텐신전환효소억제제에 부작용이 있거나 금기증이 있을 때 안지오텐신수용체차단제를 사용할 수 있다.[8] 박출률 감소 심부전 환자에서 심부전에 대한 치료를 하게 되면 자연스럽게 혈압이 낮아지는 경우가 많다. 만약 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신수용체차단제, 베타차단제, 알도스테론길항제를 병용으로 사용했어도 혈압이 조절되지 않은 경우에는 초기에 티아지드계 이뇨제를 병합할 수 있다. 혈압을 더 낮추어야 할 때는 체액의 저류소견이 없을 경우 암로디핀이나 펠로디핀을 고려할 수 있다.[30,31] 하지만, 베라파밀과 딜티아젬이나 중추신경계에 작용하는 목소니딘(moxonidine)의 경우는 심부전 환자에서 나쁜 예후와 연관되기 때문에 추천되지 않는다.[32] 알파차단제의 경우 생존율 개선 효과가 없기 때문에 우선적으로 고려되지는 않지만,[33] 전립선비대 등의 문제가 있을 때 병용해서 사용이 가능하다. 박출률 감소 심부전 환자에서 고혈압이 동반될 경우 치료 목표는 수축기 혈압을 130 mmHg 이하로 낮추는 것을 권고하고 있고,[29,34] 우리나라 고혈압진료지침에서도 목표혈압을 130/80 mmHg 이하로 권고하고 있다.[28]

3. 박출률 보존 심부전 환자에서 고혈압의 관리

고혈압은 박출률 보존 심부전 발생에서 중요한 원인으로 유병률이 60–89%를 차지한다.[35] 박출률 보존 심부전 환자는 운동 시에 과장된 고혈압 반응을 흔하게 보이며, 고혈압으로 인한 급성 폐부종이 나타날 수 있다.[36,37] 대부분의 고혈압 약제는 심부전 발생을 감소시킨다.[38,39] 또한 혈압을 낮춤으로써 좌심실비대를 감소시킬 수 있는데, 이는 고혈압 약제의 종류에 따라 정도가 다를 수 있다.[29] 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신수용체차단제, 칼슘통로차단제의 경우 베타차단제나 이뇨제에 비해 좌심실비대를 감소시키는 데 있어서 더 효과적인 것으로

알려져 있다.[40] 혈압이 잘 조절되지 않으면 심부전 악화로 인한 급성 심부전이 발생할 수 있기 때문에 혈압에 대한 적절한 관리가 필요하다. 급성 고혈압성 심부전의 경우 심부전의 치료와 동시에 조기에 혈압을 낮추는 치료가 병행되어야 한다. 하지만, 지나치게 빠른 속도로 혈압을 감소시키면, 뇌나 콩팥 등으로의 혈류 장애가 발생 가능하기 때문에 주의가 필요하고, 가능하면 첫 수 시간 동안의 혈압강하 정도가 초기 혈압의 25%를 초과하지 않도록 하는 것이 좋다.[28]

박출률 보존 심부전 환자에서 고혈압에 대한 표준적인 치료 지침은 아직 정립되지 않은 상태이고, 박출률 감소 심부전 환자에서와 비슷한 치료 지침을 적용할 수 있다.[29] 환자의 나이나 동반질환의 유무에 따라 개별화된 목표혈압 수치가 필요하며, 좌심실비대가 동반된 박출률 보존 심부전 환자에서 혈압을 지나치게 낮출 경우 전부하가 감소하고, 어지럼증 등의 증상이 발생하며 사망률이 증가될 수 있기 때문에 과도한 치료로 인한 저혈압의 발생은 피해야 한다.[8,41]

Chapter

39 폐고혈압

핵심 권고사항

1. 폐고혈압의 측정은 박출률 감소 및 보존 심부전 환자에서 증상과 예후를 반영할 수 있어 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
2. 폐혈관저항의 측정을 포함해 우심도자술을 시행하는 것은 심장이식이나 기계적 순환보조장치 삽입을 고려 중인 심부전 환자에서 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)
3. 클립을 이용한 승모판막 성형술은 승모판막 역류가 있는 심부전 환자에서 폐고혈압을 감소시켜 증상 완화와 예후 개선에 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)
4. 폐동맥고혈압 전문치료제는 일부 폐모세혈관전/후 결합 폐고혈압(CpcPH)이 있는 심부전 환자에게 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)

폐고혈압은 1973년 첫 번째 폐고혈압세계심포지엄(world symposium pulmonary hypertension, WSPH) 이후 평균폐동맥고혈압이 25 mmHg 이상일 때로 정의되어 왔다. 그렇지만 정상인의 폐동맥평균압이 14.0±3.3 mmHg이고 >20 mmHg가 97.5th percentile을 초과하는 문제가 있었다. 따라서 2018년 6번째 WSPH에서 20 mmHg 초과를 정의로 바꾸며 폐모세혈관전 폐고혈압의 경우는 폐혈관저항 3 Wood Units 이상을 정의로 바꾸기로 하였다.[42] 폐고혈압의 대부분인 65%가 좌심질환에 의한 폐고혈압(pulmonary hypertension due to left heart disease, PH-LHD)이다.[43] 아울러 심부전에서는 박출률 감소 및 보존 심부전에서 폐고혈압의 유무가 예후와 관계가 있음이 밝혀져 있다.[44,45] 심부전 환자에서 우심도자술을 통해 진행된 많은 연구들에서 이를 확인할 수 있다.[46-48] 중증의 좌심질환은 폐소동맥과 폐정맥을 증식시키고 좁게 하는 혈관재형성을 일으켜서 폐모세혈관전/후 결합 폐고혈압(combined precapillary and postcapillary PH, CpcPH)을 만들고 나쁜 예후를 만들게 된다.[49]

폐고혈압의 측정은 침습적으로 우심도자술

을 통해 확진해야 하지만 심음파검사를 통해 간접적으로 추정할 수 있다. 우심도자술은 침습적인 시술로서 실제로는 주로 중증의 진행된 심부전 환자에서 좌심실보조장치 삽입이나 이식 전의 준비단계에서 실시되고 있다.[50] 현실에서 많이 사용되는 비침습적 검사로서 심초음파검사를 이용한 우심실수축기압 추정이 우심도자술을 대신할 수 있는지에 대해 타당성을 알아본 연구들에서 지역사회 심부전에서 80-90%,[51-53] 중증으로 진행된 심부전에서 거의 100%에 가깝게 일치한다는 보고도 있다.[54,55] 더 나아가 Nagueh 등은 급성 심부전 환자에서도 80%에서 타능하다고 보고하였다.[56] 그렇지만 이런 높은 상관성은 다른 연구들에서 보면 연구 자체의 프로토콜로 강제되어 진행되지 않거나 후향적으로 측정할 때는 훨씬 떨어진 결과를 얻게 된다.[57-60] 결국 심초음파검사실에서 폐고혈압에 대한 프로토콜을 가지고 전향적으로 측정하는 노력을 계속해야 심초음파검사와 우심도자술 결과와의 상관성을 높일 수 있음을 알 수 있다.

좌심질환에 의한 폐고혈압(PH-LHD)이 있는 진행된 중증 심부전 환자 중에서 CpcPH의 존재는 수술 후 나쁜 결과의 위험성 때문에 심장이식에서는 금기증이다.[61] 심장이식 후보인 PH-LHD 환자에서 좌심실보조장치(LVAD)의 삽입은 지속적으로 좌심실 충전압을 감소시킴으로써 CpcPH 유무와 관계없이 PAWP, mPAP 및 PVR을 감소시키는 것으로 나타났다.[62-64] 결국, LVAD는 CpcPH 환자에서 심장이식을 위한 가교치료(bridge to transplantation, BTT)로 때로는 최종 치료(destination therapy)가 될 수 있다. 따라서, PH-LHD를 가진 진행된 중증의 심부전 환자는 우심도자술을 통해 폐혈관저항을 측정함으로써 CpcPH 여부를 확인하여 LVAD나 심부전으로의 치료 방향을 결정하고, 실데나필 같은 표적치료제의 사용도 검토해야 한다.[65,66]

승모판막 역류는 전 세계적으로 가장 흔한 판막질환 중 하나로 심부전의 증상과 예후에 중요한 영향을 미치며 PH-LHD의 원인 중 하나이다. 최근 클립을 이용한 피부경유 승모판막 성형술은 유망한 임상결과와 낮은 시술 부작용을 보여주고 있다.[67,68] 클립을 이용한 피부경유 승모판막 성형술은 중증의 승모판막 역류가 있는 환자에서 좌측 심장기능 향상뿐 아니라 PH-LHD 관련 혈역학을 개선하여 삼첨판막 역류를 줄이고 폐동맥수축기압을 낮췄고 심첨판륜평면수축기운동을 증가시켰다.[69]

PH-LHD 환자에서 폐동맥고혈압 전문치료제의 많은 연구가 진행되었다. 폐동맥고혈압 표적 치료제는 인산에스테르가수분해효소(PDE) 5 억제제, 구아닐고리화효소 억제제, 프로스타사이클린 유사체 및 엔도텔린수용체 길항제(ERAs)가 포함된다. 아직 그 효과와 부작용 면에서 많은 연구 결과들이 충돌하고 있고 논란의 여지가 있다. 하지만 아직도 많은 표적 치료제들에서 다양한 적응증으로 연구들이 진행 중으로 추후 그 결과에 따라 사용이 확대될 것으로 기대한다.

아직 가장 유망한 후보는 중증의 진행형 심부전 환자 중 심장이식 후보 환자에서 실데나필의 효과이다. 특히, 일반적으로 CpcPH로 인해 심장이식에 대한 금기증인 환자에서 LVAD 삽입으로 폐혈관저항(PVR)을 개선하는 결과를

보여주지만 LVAD 치료 후에도 PVR이 감소하지 않는 경우가 있다. 한 파일럿 연구(n=6)에서 실데나필은 CpcPH를 나타내는 심장이식 후보 환자에서 PVR을 성공적으로 낮추는 결과를 보여주었다.[70] 또 다른 연구에서도 LVAD 및 실데나필 치료를 받은 26명의 환자들이 LVAD 치료만 받은 군과 비교하여 폐혈관저항이 의미 있게 개선되는 것을 보여주었다.[30,71] 이를 통해 중증심부전 환자에서 우심도자술 후 치료 선택 알고리듬을 그림 1과 같이 제안해 볼 수 있다(그림 1).

또한, 심장이식이 예정된 CpcPH 환자에게 실데나필을 투여하였을 때, 심장이식 후 폐혈역학이 투여받지 않은 환자에 비해 의미 있게 개선되었다.[72] 이 결과는 실데나필 치료가 심장이식 금기인 CpcPH 환자에서 심장이식을 가능하게도 할 수 있고, 이식 후에도 더 나은 장기 성적을 거둘 수 있게 할 수 있다는 것을 의미한다.

PH-LHD에서 프로스타사이클린 유사체와 구아닐고리화효소 억제제는 대부분의 연구에서 입증된 이득을 보여주지 못했다.[73-76] 또한 ERA를 이용한 임상시험들도 아직 효과보다는 부작용인 말초 부종만 증가시키는 결과를 보였다.[77-79]

국내에서도 폐모세혈관전/후 결합 폐고혈압(Combined precapillary and postcapillary PH, CpcPH 환자군에서 새로운 표적 물질 발굴을 위한 다중오믹스를 활용할 수 있는 바이오뱅크 기반 장기 추적 관찰 코호트 연구를 국가 주도로 진행하고 있어 그 장기 성적이 기대된다.[80]

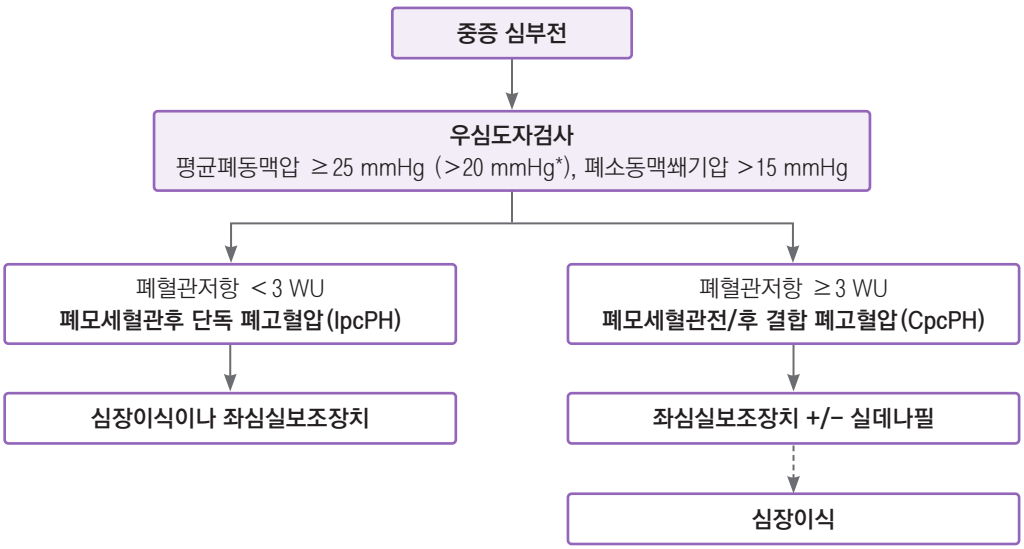

그림 1. 중증심부전 환자에서 우심도자술 후 치료 선택 알고리듬

IpcPH, Isolated postcapillary pulmonary hypertension; CpcPH, combined precapillary and postcapillary pulmonary hypertension.

Chapter

40 허혈성 심장병

핵심 권고사항

1. 관상동맥조영술은 약물치료에 반응이 없는 협심증이 있는 심부전 환자에게 관상동맥질환의 진단과 중증도 평가 및 재관류를 위해 우선적으로 권고된다. (Class I, Level of Evidence C)
2. 심부전 환자에서는 심장 컴퓨터단층촬영, 심장 자기공명영상(cardiac magnetic resonance imaging, CMR), 단일광자방출단층영상(single photon emission computed tomography, SPECT)을 이용하여 허혈성 심장병을 진단하는 것이 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence C)
3. 허혈성 심장병의 재관류 치료로 경피적 관상동맥중재술 또는 관상동맥우회로술을 임상적 상황에 따라 결정하는 것이 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)
4. 급성관상동맥증후군에 의한 심인성 쇼크가 발생하여 즉각적인 재관류가 어려울 경우 임시형 기계적 순환보조장치(ECMO)를 고려할 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)

관상동맥질환(coronary artery disease, CAD)을 포함한 허혈성 심장병은 좌심실의 수축기능 이상을 동반한 심부전의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.[81] 해외의 대규모 레지스트리와 우리나라 심부전학회 레지스트리 연구에 의하면 급성비대상성심부전의 50-60% 환자들에게 관상동맥질환이 원인 질환으로 알려져 있다.[10,16] 또한, 관상동맥질환은 진행하는 급성 비대상성 심부전의 흔한 악화인자여서 그 치료가 협심증의 증상 개선은 물론이고 심부전의 예방과 예후관리에 중요하다.[82,83] 유럽심부전학회 진료지침에서 원인 및 동반질환의 관리편에서 약물적 관리와 심근재관류로 나누어 개괄적이고 간단한 설명을 하고 있고,[84] 우리나라 심부전학회에서 발간한 『심부전』 교과서에서 허혈성 심부전의 진단과 치료를 자세히 소개하고 있다.[85]

1. 허혈성 심장병의 진단

심부전 환자의 관상동맥질환 검사를 위해 여

러 가지 영상검사법이 있으며 그 중에서 관상동맥조영술은 약물치료에 반응이 없는 협심증이 있는 심부전 환자에게 관상동맥질환의 진단과 중증도에 대한 검사와 재관류를 위한 치료를 위해 우선적으로 추천된다.[83,84] 증상 있는 심실부정맥이나 aborted cardiac arrest의 병력이 있는 경우에도 추천되고 있다. (Class I, Level of Evidence C) 또한, 비침습적 검사에서 관상동맥질환의 가능성이 중등도 이상으로 높거나 허혈이 관찰될 때도 고려해야 한다. (Class IIa, Level of Evidence C) 관상동맥질환의 가능성이 중등도 이하이거나 애매할 때 관상동맥질환을 배제하기 위한 목적으로 비침습적 검사법으로 심장 컴퓨터단층촬영(CT)이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)

2. 허혈성 심장병의 치료

심부전이 원인이거나 동반된 심부전 환자의 예후 개선을 위한 관상동맥질환 치료에는 생활습관변경과 최선의 약물치료(optimal medical treatment, OMT) 및 침습적인 재관류(revascularization)요법이 있다.

(1) 허혈성 심장병이 동반된 심부전의 약물치료

① 이뇨제(Diuretics)

임상적 경험과 위약대조군 연구에서 이뇨제는 심부전의 증상을 개선하였으나 예후를 개선하는지에 대한 연구자료는 많지 않다. 티아지드(thiazide)계 이뇨제가 몇몇 고혈압 연구에서 심근경색과 좌심부전의 위험을 줄이는 것으로 알려져 있다.[86,87]

② 디곡신(Digoxin)

확장성 심근병증 환자에서 디곡신을 제외할 때 운동능력, 박출률, 심부전의 악화가 관찰되었으나 관상동맥질환에 의한 심부전 환자의 임상적 악화 위험은 증가하지 않았다.[88] 심근경색과 사망 등 디곡신을 사용함으로써 사망률이 더 늘어나는 경향을 보이기도 하여[89] 디곡신의 임상적 이득을 알아보기 위해서는 연구가 더 필요하다.

③ 레닌-안지오텐신계 차단제(RAS blocker)

안지오텐신전환효소억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)는 심근경색 후에 오는 좌심실 재형성을 줄임으로써 심부전 환자의 사망률을 줄인다.[90] Enalapril은 위약에 비해 심부전과 심근경색을 예방하였고,[91] ramipril은 혈관질환의 고위험군에서 사망, 심근경색, 뇌졸중, 심장마비의 위험을 줄여준다고 보고되어, 여러 연구를 통해 심근경색 후 심부전이나 좌심실 수축기능이상이 있는 환자에서 ACEI의 효능이 입증되었다.[92] ACEI가 동맥의 폐색을 줄여주는 기전은 아직 명확하지 않다. 동맥벽의 bradykinin과 prostaglandin의 작용을 통해 관상동맥의 내피세포 기능을 호전시켜서 동맥경화의 발생을 억제하는 기전보다 경화반의 파열을 줄여주어 혈관사건이 예방된다는 가설이 우세하다.[90,93] 유증상의 심부전 환자에서 안지오텐신수용체차단제(ARB)의 효과를 비교한 연구에서 losartan은 captopril만큼 효과적이지 못했다.[94]

④ **베타차단제**(Beta blocker)

베타차단제는 그 원인에 무관하게 좌심실 수축기능이상에 의한 모든 심부전 환자에게 주요 1차 치료제이다. 허혈성 심장병에 의한 심부전 환자에서 베타차단제는 심근의 허혈을 줄이고 기절 또는 동면심근을 회복하여 좌심실의 역재형성(reverse remodeling)을 유도한다.[95,96] Propranolol은 경화반의 파열을 예방하고 혈전용해를 촉진시키고[95] carvedilol은 지질입자에 대한 혈관의 투과성을 줄이고 LDL의 산화를 늦추어서 동맥경화를 늦춘다.[97] 허혈성 심근병증 환자에게 6개월간 carvedilol과 위약 투약 효과를 비교한 결과 carvedilol군에서 심박출률이 향상되었다.[96,97] 천식 같은 호흡기질환일 경우에는 금기시되고, 수축기 혈압 90 mmHg 이하의 저혈압이나 서맥에서는 사용이 제한된다. 베타차단제 사용이 제한된 환자에서 ivabradine은 협심증 조절에 효과적이고 HFrEF 치료의 필수요소이다. HFpEF 환자의 협심증 완화를 위해서도 ivabradine이 사용될 수 있다.[84]

⑤ **염류코르티코이드 수용체 길항제**(Mineralocorticoid receptor antagonist): **알도스테론 길항제**(spironolactone)

알도스테론 길항제인 spironolactone과 ACEI 복합치료가 ACEI 단독치료에 비해서 심한 심부전에서 사망률을 줄였다.[98] 심부전의 증상 또한 개선하였으나 허혈성 심장병이 있는 환자에서 spironolactone이 새로 발생하는 심근경색이나 뇌졸중 등에 의한 입원율에 영향을 미치는지에 대한 전향적 임상연구가 필요하다.

⑥ **하이드랄라진**(Hydralazine)**과 나이트레이트**(Nitrates)

두 약제의 복합치료 효과는 정립되어 있지 않고 내약성이 좋지 않아 한 연구에서 50%가 약제의 지속복용에 실패하였다.[33] ACEI를 복용할 수 없는 경우에 대체제로 사용될 수는 있으나 자료가 없고 이뇨제나 베타차단제와 같은 표준 심부전치료제에 추가해서 사용하는 것이 효과가 있는지에 대해서는 거의 근거가 없다.[99,100] 다만, 나이트레이트의 경우에 협심증 완화에 유용한 반면 장기적 투여에 대한 효과는 더 연구가 필요하다.

⑦ **칼슘통로차단제**(Calcium Channel Blocker)

Amlodipine, felodipine, 그리고 diltiazem은 사망률에 대한 좋은 효과를 보여주지 못했다.[30,101-103] Amlodipine은 여러 연구를 통해 심부전 환자에서 안전하게 사용되어 왔고 협심증을 관리하는데 투여될 수는 있으나 사망률의 개선 효과를 기대하기는 어렵다. 철저하게 확장성 심근병증 환자만을 대상으로 진행된 연구에서 diltiazem은 증상과 운동능력의 향상은 보였으나 예후에는 아무런 영향이 없었고 오히려 심근경색 후의 심부전을 악화시킬 수도 있어서 사용에 주의가 필요하다.[104] Verapamil도 심근경색 후의 심부전에 이득이나 손해 어느 것도 보여주지 않았다.[105]

⑧ **아미오다론**(Amiodarone)

심근경색 후에 투여했을때, 투여 사망률에 대한 주요 영향은 없는 것으로 보인다. Open-label로 30%의 확장성 심근병증 환자와

39%의 심근경색 병력이 있는 환자가 등록된 연구에서 허혈성 심장병에서 효과적인 경향을 보였다.[106] 심부전의 원인으로 허혈성 심장병 환자가 70% 등록된 이중맹검연구에서 허혈성 심장병이 없는 환자에서 예후를 개선시키고 재입원을 줄였으나 전반적인 사망률에 대한 효과는 없었다.[107]

(2) 심부전이 동반된 허혈성 심장병의 약물치료

① **항혈전제**(Antithrombotics)

심부전은 혈전이 잘 생길 수 있는 상황이나 항혈전제의 효과와 안전성에 대한 근거는 제한적이고 논란이 있다. 비타민 K길항제(와파린)는 무작위 임상연구에서 심근의 재경색이나 심근경색 후 사망에 대한 장기적 위험을 줄였다.[108] 심부전 환자의 최소 20% 이상에서 동반되는 심방세방이 발견되면 와파린 등을 이용한 뇌경색예방요법은 행해져 왔고[109] 심방세동 없이 심부전을 동반한 허혈성 심장병에서 새로운 항응고제(Non-vitamin K oral anticoagulant, NOAC)의 효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

아스피린은 심부전 환자에게 있어 안전성의 문제가 있으나 여전히 관상동맥질환의 주된 치료법으로 인식되고 있는 반면, 심근경색 후에 장기간 사용했을 때, 사망률의 개선 효과를 보여주는데 실패하였다.[110-112] 2차 예방에서도 장기적으로 사용 시 급사의 증가와 관련성이 있음을 보여주어서 질병을 예방한다기보다는 혈관사건의 발현을 조절해주는 정도로 정리할 수 있다.[112,113] ACEI에 아스피린의 병합요법은 사망률 개선효과가 상쇄되었고 오히려 증가하기도 하여 좋지 않은 상호작용이 있는 것으로 보인다.[91,92,110,114] 아스피린이 ACEI 투여에 따른 bradykinin에 의해 강화되는 혈관확장과 항혈소판효과를 나타내는 prostaglandin의 생산을 방해하여 나타나는 것으로 추정된다.[113] 심부전 환자에서 혈소판의 활성도를 나타내는 여러 바이오마커들이 증가되어 있어서 clopidogrel의 역할 및 안전성은 확립되어 있지는 않으나[115-117] 아스피린처럼 prostaglandin 생산을 억제하는 작용이 없어 심부전 환자에서 안전하게 사용을 고려해 볼 수 있을 것으로 예상된다.[113]

② **지질강하제**(Lipid lowering therapy)

스타틴은 관상동맥질환 환자에게 1차 및 2차 예방의 초석과 같은 약제이다. 하지만 낮은 콜레스테롤을 가진 심부전 환자가 예후가 좋지 않은 기존의 임상적 근거를 토대로[118,119] 대부분의 지질강하치료제 연구에서 심부전 환자는 제외되어 있어 심부전 환자에 대한 스타틴의 효과를 정확히 알기는 쉽지 않다. 산화스트레스가 증가되어 있는 심부전 환자에서 ubiquinone을 보충해주면 증상과 심기능 및 삶의 질 개선뿐만 아니라 입원의 위험도 감소되는 효과를 볼 수 있다.[120,121] 4S 연구에서 좌심실기능이상이 동반된 환자에서 simvastatin이 심부전의 진행을 늦추었다는 자료가 있으나,[122] 두 가지 대규모 임상연구에서 rosuvastatin은 장기적 예후에 좋은 효과를 보여주지 못했고 위약에 비해 심혈관계 사망률을 줄이는데 실패하였다.[123,124]

(3) 심근의 재관류술: 경피적 관상동맥중재술 및 관상동맥우회로술

관상동맥질환에 의한 박출률 감소 심부전 환자에서 재관류의 전략은 크게 경피적 관상동맥중재술(percutaneous coronary intervention, PCI)과 관상동맥우회로술(coronary artery bypass graft, CABG)로 구별하여 볼 수 있다. 관상동맥질환 환자의 재관류치료에 있어서 경피적 관상동맥중재술과 관상동맥우회로술은 비교된 연구가 다수 있으나 대부분의 무작위 임상연구가 유증상의 관상동맥질환 환자를 대상으로 하는 한편, 심부전이나 좌심실기능이상이 동반된 환자는 대부분 제외되어 관상동맥질환에 의한 2차성 심부전의 환자를 대상으로 시행된 심근의 재관류에 대한 임상자료는 많지 않고 소규모의 관찰연구로 해석에 제한적이다.[125] 박출률 보존 심부전 환자의 협심증 증상 개선에 있어서 경피적 관상동맥중재술과 관상동맥우회로술은 서로 보완적인 접근법이나 이러한 재관류가 실제 임상적 결과를 개선시키는지는 아직 분명하지 않다. 유럽의 진료지침에서 관상동맥우회로술은 좌주간지의 협착이나 이에 준하는 좌전하행지와 좌회선지의 근위부의 병변에서 예후개선을 위해 추천된다.[126]

① 경피적 관상동맥중재술 vs. 최선의 약물치료 (optimal medical treatment, OMT)

심부전 환자에서의 경피적 관상동맥중재술 관련 연구는 많지 않다. LVEF <35%이고 생존심근이 있는 허혈성 심부전 환자를 대상으로 하여 전향적 다기관 무작위 임상연구가 현재 진행 중이다. 최선의 약물치료 단독과 최선의 약물치료+경피적 관상동맥중재술의 효과를 비교하는 연구로 2년간 일차 종말점으로 전체사망률 또는 심부전에 의한 입원의 복합사건을 보고 이차 종말점으로 6개월과 12개월째의 좌심실 박출률, 삶의 질 평가, 삽입형제세동기치료, 급성심근경색 등을 평가할 예정으로 2022년경 결과가 발표될 것으로 예측된다.[127] 심부전 환자에 대한 경피적 관상동맥중재술 자료가 매우 제한적이긴 하나, 최근에 IABP, ECMO, 또는 LVAD와 같은 기계적 순환보조장치 발달을 고려하여 볼 때 개별화하여 적절한 심근의 재관류 전략을 수립하는 것이 추천된다.

② 관상동맥우회로술 vs. 최선의 약물치료

좌심실 박출률 <35%인 허혈성 심근병증 환자를 대상으로 최선의 약물치료와 최선의 약물치료와 관상동맥우회로술을 동시에 시행한 그룹의 임상적 효과를 알아본 STICH 연구에서는 초기 30일 이내의 사망률은 약물치료+관상동맥우회로술군이 3.12배 더 높았고 4.6년의 장기 임상 추적 시에도 최선의 약물치료+관상동맥우회로술군은 최선의 약물치료 단독군에 비하여 일차 종말점인 원인에 상관없는 전체 사망률을 감소시키지 못했다.[128] 그러나, STICH Extension Study에서 9.8년 후에는 최선의 약물치료+관상동맥우회로술군의 전체 사망률이 유의하게 최선의 약물치료군에 비해서 유의하게 낮았고, 이차 종말점인 심혈관계 사망률과 전체사망률과 심혈관사건에 의한 입원의 복합사건이 더 낮다고 보고하여 관상동맥우회로술이 장기적으로 더 유리함을 보여주었다.[129] 이 연구에서는 생존심근의 범위가 >10% 이상인 심근의 재관류가 이루어지면 <10%일 때보다 이득이 있는 것으로 관찰되었다. 2017년 발표

된 메타분석에서 2개의 무작위배정연구를 포함한 8개 연구를 대상으로 하여 약물치료를 받은 환자 4,417명과 관상동맥우회로술을 받은 환자 2,479명의 사망률을 비교분석한 결과는 관상동맥우회로술이 약물치료에 비해서 34%의 위험비를 감소시켰다.[130] 4개의 무작위배정연구를 포함한 23개의 연구를 대상으로 하여 약물치료를 받은 환자 4,629명과 관상동맥우회로술을 받은 환자 11,014명의 사망률을 비교분석한 네트워크 메타분석에서도 환자군은 관상동맥우회로술 환자군에 비해서 높은 사망률 발생비를 보였고, 이차 종말점인 급성심근경색 발생비 및 반복 재관류술 발생비도 3.3배 이상으로 약물치료 환자군에서 유의하게 높았다.[131]

③ 심인성 쇼크를 동반한 급성관상동맥증후군 환자에 대한 재관류 전략

급성심근경색 등에 의한 허혈성 심근병증에 수반되는 심인성 쇼크(cardiogenic shock, CS)가 발생하는 경우에 치료의 요점은 가능한 한 신속히 관상동맥의 혈류를 개선시키는 것이다.[16] 심인성 쇼크가 공존하는 급성심근경색증 환자의 경우 초기에 내과적으로 안정화시키는 것에 비해 조기에 관상동맥우회로술이나 경피적 관상동맥중재술을 통해 재관류술을 시행하는 것이 장기적 생존예후가 더 좋았다는 보고가 있다.[132] 심인성 쇼크가 동반된 급성심근경색증 환자의 치료로 관상동맥우회로술은 일부에서만 시행되는데 관상동맥우회로술을 시행받는 환자의 사망률이 14%로 비교적 높기 때문으로 보인다.[133]

보통 심인성 쇼크가 동반된 환자는 다혈관 관상동맥질환인 경우가 많다. Drug-eluting stent (DES) 시대에 들어 응급관상동맥조영술 및 혈관재개통술을 시행할 때 원인병변혈관만 재관류 치료할 것인가와 원인병변 외의 의미 있는 병변을 모두 재개통할 것인가(culprit only vs. complete revascularization)에 대한 논란은 아직 진행 중이다. 심인성 쇼크를 동반한 급성심근경색증 환자의 응급관상동맥조영술 시행 시 다혈관질환이 발견된 환자를 대상으로 원인혈관만 먼저 치료하고 단계적으로 비원인혈관의 질환을 경피적 관상동맥중재술한 군(culprit-only)과 응급시술 당시에 즉시 다혈관을 경피적 관상동맥중재술한 군(multivessel)을 무작위 배정방식으로 30일째의 임상경과를 비교한 연구에서 culprit-only 경피적 관상동맥중재술군에서 primary endpoint로 사망, 투석을 초래한 신부전 발생의 복합사건이 더 적게 발생하고 안전에 대한 endpoint인 출혈과 뇌졸중은 양군에서 차이를 보이지 않았다.[134] 1년 후 culprit-only군과 multivessel 중재시술군 사이에 사망률은 통계적으로 유의하지 않았으며, culprit-only군에서 반복적인 재관류 시술과 심부전에 의한 입원은 다소 증가하는 것으로 보고되었다.[135]

④ 경피적인 기계적 순환보조장치

심인성 쇼크의 합병증이 동반되지 않은 ST 분절상승 급성심근경색증의 경우에는 가급적 빨리 폐쇄된 관상동맥의 재개통(door-to-balloon time)이 중요하다. 하지만 심인성 쇼크 합병증이 병발되어 있는 ST분절 비상승 급성심근경색증 환자에서 폐쇄혈관을 즉시 재관류하는

것이 어려울 경우에는 최단시간에 순환보조장치를 적용(door-to-support time)하여 전신순환 및 말초기관을 관류를 최적화하고 대사적인 쇼크를 개선시키는 것이 예후향상에 도움이 될 수 있다.[136,137] 중증 심부전 치료에 있어 IABP, VA-ECMO에 대한 부분은 Part IV. 중증 심부전의 임시형 기계적 순환보조편을 참조하기 바란다.

(4) 기타 치료적 고려사항

박출률 보존 심부전과 허혈성 심장병과의 관계가 뚜렷하지 않으나 관상동맥의 미세순환 기능이상(coronary microvascular dysfunction)에 의한 심근허혈을 심부전의 원인으로 보고 치료 전략 수립을 고려해 볼 수 있다.[138] 허혈성 심부전의 치료방법이 다양하지 못한 상태에서 심근경색 환자를 대상으로 줄기세포치료가 연구되고 있고[138] 유전자치료 및 심실내 장치 등도 시도되고 있다.[139,140]

Chapter

41 심방세동

핵심 권고사항

1. 심방세동이 동반된 심부전 환자에서 CHA_2DS_2-VASc score 2점 이상인 남자, 3점 이상인 여자 환자는 장기적인 항응고치료가 권고된다. (Class I, Level of Evidence A)
2. 심방세동이 동반된 심부전 환자에서 특수한 경우(중등도 이상의 승모판막 협착증 혹은 기계판막) 외에는 직접경구항응고제가 비타민K 길항성 항응고제에 비해 권고된다. (Class I Level of Evidence A)
3. 심방세동이 동반된 심부전 환자에서 CHA_2DS_2-VASc score 1점인 남자, 2점인 여자 환자는 장기적인 항응고치료가 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)
4. 심방세동이 동반된 심부전 환자에서 급성기 및 장기적인 심박수 조절 목적으로 베타차단제 사용이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)
5. 베타차단제가 금기이거나 베타차단제 투여에도 맥박수가 여전히 높은 경우 디곡신 사용이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)
6. 박동수가 빠르고 혈역학적으로 불안정한 심방세동이 동반되어 심부전 급성 악화를 보이는 환자의 경우 조기에 전기적 동율동 전환술이 권고된다. (Class I, Level of Evidence C)
7. 약물치료에도 지속되는 심방세동으로 인한 심부전 증상 악화가 의심되는 경우 동율동 전환을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence B)
8. 심방세동이 동반된 심부전 환자에서 심방세동이 심부전 증상 악화에 기여하고 약물치료에도 심방세동이 지속되는 경우 심방세동 전극도자절제술이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)

심방세동과 심부전은 흔히 병발하며 심부전 환자에서 심방세동이 병발될 경우 뇌졸중 및 사망 위험이 증가되고 증상의 악화를 유발할 수 있다.[141,142] 우리나라의 급성 심부전 등록 연구에서 심부전 환자의 약 30%에서 심방세동이 동반된 것으로 나타나,[14] 심부전 환자에서 적절한

심방세동 치료에 대한 고려가 중요하다 할 수 있다. 심부전 환자에서 심방세동의 치료는 유발요인의 확인 및 치료, 심부전의 관리, 뇌졸중 예방, 박동수 조절, 율동 조절의 측면에서 종합적으로 시행되어야 한다.[8]

뇌졸중 및 색전증 예방을 위해 금기가 아니라면 심방세동이 병발된 모든 심부전 환자에서 장기적 항응고치료가 추천된다.[143] 특수한 경우(중등도 이상의 승모판막 협착 및 기계판막)를 제외하고 비타민K 길항제(와파린)보다 직접경구항응고제가 선호되어 추천된다.[144]

일반 심방세동 환자에서 적절한 심박동수 조절 목표는 안정시 심박수 110회/분 미만으로 알려져 있으나 근거가 되는 임상 연구에서 심부전 환자는 10%, 17% 정도만 포함되었다.[145,146] 급성기에는 110회/분 미만을 목표로 하되 빈맥과 연관되어 증상이나 심장 기능 저하가 지속되는 환자에서는 더 낮은 목표 심박수를 고려할 수도 있다.[143,147] 베타차단제는 심부전 환자의 박동수 조절에 우선적으로 고려되며 디곡신이 추가로 고려될 수 있다.[147-149] 뉴욕심장학회 기능등급(NYHA functional class) IV이거나 혈역학적으로 불안정한 경우 아미오다론 정주가 박동수 조절에 사용될 수 있다.[150] 약제로 박동수 조절이 되지 않고 율동 조절의 적응증에 해당되지 않는 환자이거나 양심실 조율(biventricular pacing) 중인 환자라면 박동수 조절을 위해 방실결절 전극도자 절제술(atrioventricular node ablation)을 고려할 수 있다.[151-153] 약제를 사용한 율동 조절을 고려한다면 심박출률 감소 심부전 환자에서는 아미오다론이 고려된다.

빠른 박동수로 심부전의 급성 악화가 초래되었고 혈역학적으로 불안정한 환자에서는 혈전색전 위험도 고려 후에 전기적 율동 전환술이 추천된다. 적절한 약물치료에도 지속되는 심방세동에서는 전기적 율동 전환술이 고려되어야 하나 항응고치료를 지속해오지 않은 발생한 지 48시간이 지난 심방세동 환자에서는 전기적 율동 전환술 전 최소 3주의 항응고치료 혹은 경식도 초음파 검사가 필요하다.[143]

심방세동이 동반된 심부전 환자에서 율동 조절이 박동수 조절에 비해 절대적으로 우월할지, 율동 조절의 방법 중 항부정맥제 사용보다 전극도자 절제술이 우월할지에 대해서는 몇몇 임상연구가 있어왔으나 아직 결론을 내리기에는 이르다. 다만 최근 발표된 EAST-AFNET 연구에서(28.6%의 심부전 환자 포함) 심방세동 진단 1년 이내 약제 혹은 시술을 통한 적극적인 율동 조절을 시행한 경우 그렇지 않은 군에 비해 사망, 뇌졸중, 심부전으로 인한 입원 및 심근경색의 복합 지표가 발생할 위험도를 낮춘다는 결과를 발표하였다.[154] CASTLE-AF 연구는 굉장히 선별된 환자만 등록했다는 점 등의 제한이 있으나 심부전이 있는 심방세동 환자에서 약물치료 대비 전극도자 절제술이 모든 사망 및 심부전으로 인한 사망 위험을 낮추었음을 보고하였다(HR 0.62, 95% CI 0.43-0.87, p=0.007).[155] 전극도자 절제술과 약물치료를 비교한 CABANA 연구에서 또한 NYHA 기능등급 >II인 환자에서 전극도자 절제술군이 사망, 심한 뇌졸중과 출혈, 심장 급사의 복합 지표 발생 위험도가 약물치료군에 비해 낮음을 보고하였다(HR 0.64, 95% CI 0.41-0.99).[156]

AATAC 연구에서는 박출률 감소 심부전과 지속성 심방세동이 동반된 환자에서 아미오다론에 비해 전극도자 절제술이 심방세동 재발을 줄이고 사망이나 심부전으로 인한 입원을 줄이며 심박출률 호전에 이득이 있다는 결과를 발표하였다.[157] EAST-AFNET 연구와 CASTLE-AF 연구 결과는 우리나라 건강보험공단 데이터를 활용한 관찰연구에서도 그 결과가 일관되게 재현된 바가 있다.[158,159]

2020년 업데이트된 유럽 심방세동 가이드라인에서는 좌심실 박출률 감소 심부전이 동반된 심방세동 환자에서는 선행된 약물치료 없이 전극도자 절제술을 시행하는 것을 Class I으로 권고하고 있으나,[143] 국내보험적용의 경우 심부전의 유무가 심방세동 전극도자 절제술 보험 기준에 영향을 미치지는 않고 있다. 심부전 환자에서도 일반 심방세동 환자와 마찬가지로 항부정맥제 치료 6주 이상에도 지속되는 심방세동 환자에서 전극도자 절제술을 고려해볼 수 있다.

Chapter

42 심실 부정맥

핵심 권고사항

1. 심부전 환자에서 혈역학적으로 불안정한 심실빈맥 및 심실세동이 발생할 경우 즉각적인 직류 심장 율동전환 혹은 제세동 치료를 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
2. 심부전 환자에서 혈역학적으로 안정적인 심실빈맥이 발생할 경우 동율동 전환을 위하여 직류 심장 율동전환 또는 아미오다론의 정맥 투약이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C 및 Level of Evidence B)
3. 심부전 환자에서 심실빈맥 및 심실세동이 직류 심장 율동전환 혹은 제세동 치료에 반응하지 않거나 재발하는 경우 아미오다론의 투약을 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
4. 심부전 환자에서 심실빈맥 및 심실세동의 재발을 방지하기 위하여 혈역학적으로 안정적일 경우 베타차단제의 투약이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)
5. 심부전 환자에서 단형 심실빈맥이 약물적 치료에 반응하지 않을 경우 혈역학적 상태 및 심실성 부정맥의 종류를 고려하여 전극도자 절제술을 시행하는 것이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)
6. 삽입형 제세동기를 가지고 있는 심부전 환자에서 다수의 적절한 전기충격(ICD shock)이 발생하는 경우 이의 빈도를 줄이기 위하여 아미오다론의 투약을 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)
7. 삽입형 제세동기를 가지고 있는 심부전 환자에서 다수의 적절한 전기충격이 발생하고 약물적 치료에 반응하지 않는 경우 전극도자 절제술이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)
8. 심부전 환자에서 심실조기수축이 심부전의 원인 혹은 악화 인자로 판단될 경우 심실조기수축의 빈도를 줄이기 위하여 아미오다론 및 베타차단제 치료가 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)
9. 심부전 환자에서 심실조기수축이 심부전의 원인 혹은 악화 인자로 판단되고 약물적 치료에 반응하지 않을 경우 전극도자 절제술 치료를 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence B)

심부전 환자의 상당수에서 심실세동, 심실빈맥 및 심실조기수축 등의 심실 부정맥이 동반된다. 이러한 심실 부정맥은 수축 기능 부전(pump failure)에 의한 사망과 더불어 심부전 환자의 주된 사망 원인 중 하나이다. 심실 부정맥은 기저의 심부전이 원인이 되어 발생하는 경우도 있고, 반대로 심실 부정맥(ventricular arrhythmia)이 원인이 되어 심부전이 발생 및 악화하는 경우도 있다. 두 경우 모두에서 심실 부정맥은 단기적으로는 급격한 혈역학적 악화를 유발할 수 있으며 장기적으로는 심실 기능의 지속적인 감소를 유발할 수 있다. 기존의 약물적 치료, 직류 심장 율동전환(direct current cardioversion) 및 제세동(defibrillation) 치료에 더불어 최근에는 적극적인 시술적 치료를 통하여 심실 부정맥을 조절할 수 있는 방법이 개발되고 있다. 심부전 환자에서 심실 부정맥의 적절한 진단과 치료는 매우 중요하다고 할 수 있을 것이다.

1. 심실빈맥 및 심실세동

심실빈맥 및 심실세동은 대부분 혈압 저하 등 혈역학적 불안정을 유발하며 이미 심장 기능이 저하된 심부전 환자에게는 이러한 악영향이 더욱 클 수밖에 없다. 심부전 환자에서 심실빈맥 및 심실세동이 발생하여 혈역학적으로 불안정한 경우 즉각적인 직류 심장 율동전환 혹은 제세동 치료가 필요하다.[160,161] 직류 심장 율동전환 또는 제세동 치료에 반응하지 않거나 정상 동리듬으로 전환되었다가 다시 재발한 경우에는 아미오다론 약물 투여를 하는 것이 권고된다.[162-164] 만약 심실빈맥이 혈역학적으로 안정적이라면 정상 동율동 전환을 위해서 초기 치료로 직류 심장 율동전환 또는 아미오다론을 정맥투약하는 것이 도움이 될 수 있다.[165,166] 심실빈맥이 혈역학적으로 안정적이고, 특히 급성관상동맥증후군과 연관된 경우 베타차단제의 사용이 도움이 될 수 있다.[162-164,167,168]

심부전 환자에서 직류 심장 율동전환, 제세동 및 약물적 치료에도 불구하고 단형(monomorphic) 심실빈맥이 반복적으로 발생할 경우 전극도자 절제술 치료가 도움이 될 수 있다(Class IIa, LOE B-R).[169-171] 다만 전극도자 절제술 치료는 일시적으로 혈역학적 부담을 줄 수 있기 때문에 개별 심부전 환자에게서 위험 및 이익에 대한 평가가 우선적으로 이루어져야 한다. 또한 단형 심실빈맥의 발생기전 및 발생 부위 등에 따른 치료의 성공률 및 예상되는 합병증 발생률에 대한 고려 역시 필요하다.[169,170,172] 다형(polymorphic) 심실빈맥이나 심실세동 환자에 있어서도 부정맥을 유발하는 심실조기수축(triggering premature ventricular contraction)이나 부정맥의 원인 부위(critical substrate)가 확인되는 경우에는 전극도자 절제술을 고려할 수 있으나 아직 데이터가 충분하지 않은 상황이다.[173-175]

일반적으로 심실빈맥 및 심실세동이 24시간 이내에 3회 이상 발생하거나 직류 심장 율동전환 또는 제세동 치료 후 5분 이내에 다시 재발한 경우를 electrical storm으로 정의한다. Electrical storm 상태에서 반복적인 직류 심장 율동전환 또는 제세동 치료는 피부 화상 및

심기능의 손상을 유발할 수 있기 때문에 심실빈맥 및 심실세동의 빈도를 줄일 수 있는 치료가 동반되어야 한다. 아미오다론 및 베타차단제를 고려할 수 있으며 약물적 치료에 반응하지 않을 경우 환자 상태 및 심실 부정맥의 종류를 고려하여 전극도자 절제술을 시행해 볼 수 있다.[169-171] 상기의 치료를 시행할 수 없거나 반응하지 않는 경우에 수술적 혹은 경피적 cardiac sympathetic denervation을 고려해 볼 수 있다.[176-180] 또한 심실빈맥 및 심실세동의 발생 빈도를 줄이기 위하여 깊은 진정 상태(sedation)를 유지하는 것을 고려해 볼 수 있다. 모든 약물적 및 시술적 치료에 반응하지 않는 심실빈맥 환자에서 심실빈맥의 기질(critical substrate)을 식별할 수 있는 경우 방사선 치료를 고려해 볼 수 있다.[181,182] 약물적 및 시술적 치료에 반응하지 않고 지속적으로 발생하는 심실빈맥 또는 심실세동으로 인하여 심장기능이 비가역적으로 악화하는 경우 심장이식이 도움이 될 수 있다.[34,183]

심부전 환자에서는 유발 요인 없이도 심실빈맥 및 심실세동이 발생하기도 하나 특정한 유발 요인에 의하여 발생하는 경우도 흔하게 있다. 이러한 유발 요인 및 기저 질환에는 전해질 이상, 관상동맥 연축(vasospasm), 감염, 발열, long QT syndrome, Brugada syndrome, 우심실 이형성 증후군 및 비후성 심근병증 등이 있으며 특히 직류 심장 율동전환 혹은 제세동 치료에도 불구하고 반복적으로 발생하는 경우에는 급성관상동맥증후군의 가능성에 대한 평가가 필요하다. 또한 verapamil-sensitive VT나 outflow tract VT의 경우 각각 verapamil과 베타차단제가 좋은 효과를 보일 수 있으므로 일차 치료로 권고된다.[184-187] 단, 심부전 환자에서는 심근수축력의 저하로 인한 부작용이 발생할 수 있으므로 이에 대한 고려가 필요하다.

심부전 환자에서 혈역학적으로 불안정한 심실빈맥 및 심실세동의 2차 예방을 위하여 삽입형 제세동기 치료를 시행할 수 있다. 이에 대해서는 Part II. 21장 삽입형 심율동전환 제세동기(page 78)에서 상세히 다루도록 한다. 삽입형 제세동기를 가지고 있는 심부전 환자에서 심실빈맥 및 심실세동이 반복적으로 발생하여 다수의 제세동 치료(ICD shock)가 시행되는 경우에는 제세동 치료의 빈도를 줄이기 위하여 아미오다론을 투약하는 것이 도움이 된다.[188] 삽입형 제세동기가 없는 환자와 마찬가지로, 삽입형 제세동기가 있는 환자에게서도 심실빈맥의 빈도 및 제세동 치료의 횟수를 줄이기 위하여 약물적 치료에 반응이 없는 경우에는 전극도자 절제술을 시행하는 것이 도움이 될 수 있다.[172]

2. 심실조기수축

국내외 연구에 의하면 심실조기수축은 일부 환자에서 좌심실 기능 저하 및 심부전의 원인이 될 수 있다.[189-191] 또한 빈번한 심실조기수축은 심혈관계 질환의 위험도를 증가시키고 일부 연구에서는 사망률을 증가시키는 것으로 보고되었다.[192-194]

심실조기수축으로 인한 심근병증 및 심부전이 있는 환자에서 심실조기수축의 빈도를 줄이고 좌심실 기능을 호전시키기 위하여 아미

오다론 및 베타차단제 치료가 도움이 될 수 있다.[189,190] 심부전 환자에서 심실조기수축으로 인한 증상 혹은 좌심실 기능 저하가 있고 약물적 치료에 반응하지 않을 경우 전극도자 절제술 치료를 고려할 수 있다.[195-197] 좌심실 기능이 저하되어 있는 환자에게서 심실조기수축에 대한 전극도자 절제술 치료를 통하여 심실조기수축의 빈도를 현저히 줄인 경우에는 심혈관계 사망을 유의하게 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.[197] 다만 심실조기수축은 발생 위치에 따라서 예상되는 시술적 치료의 성공률 및 발생 가능한 합병증 등에서 현저한 차이를 보인다. 따라서 심실조기수축이 심부전의 원인에 합당한지의 여부, 환자의 혈역학적 상태, 심실조기수축의 빈도 및 심실조기수축의 발생 부위 등을 종합적으로 고려하여 시술적 치료의 여부를 결정하는 것이 추천된다.

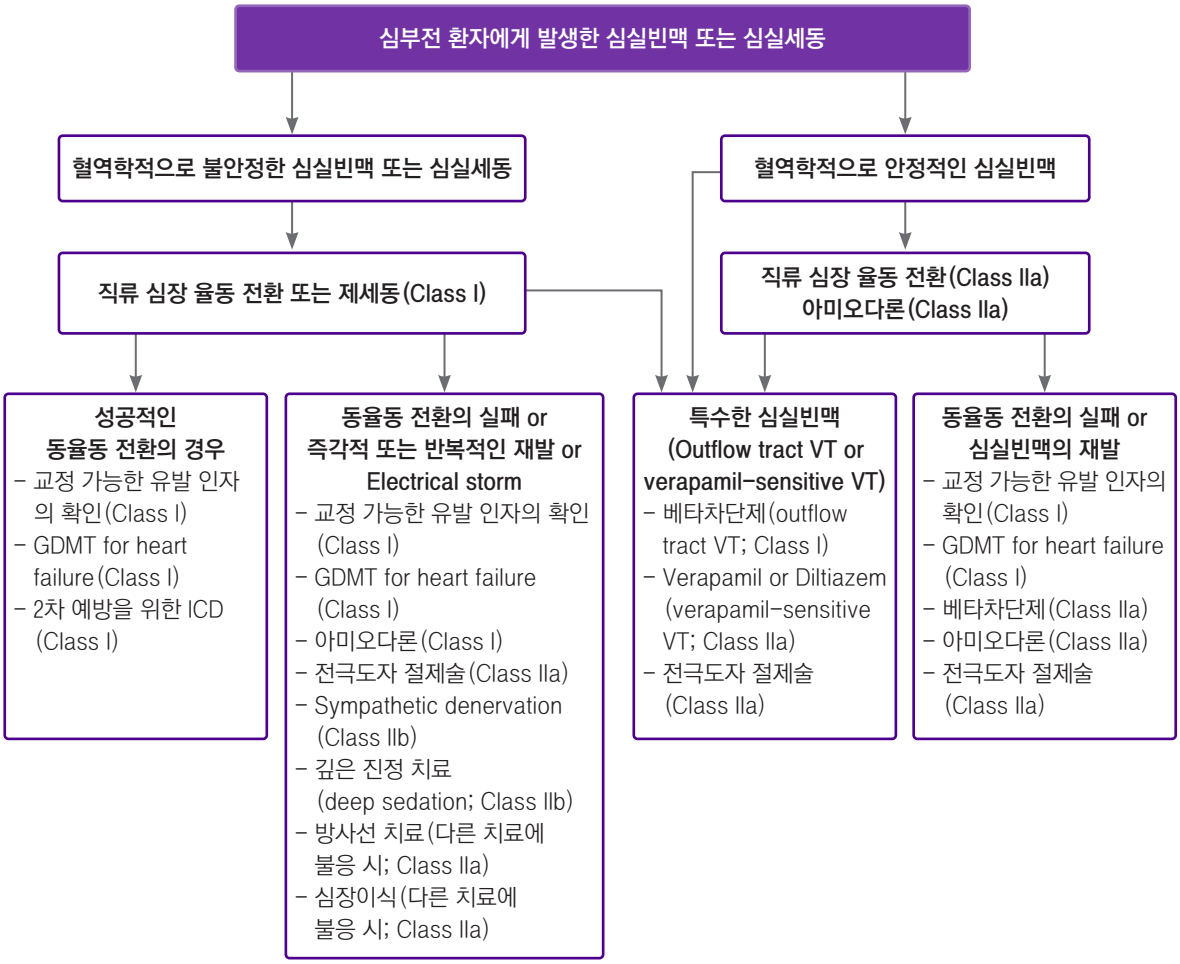

그림 1. GDMT: guideline-directed medical therapy

Chapter

43 전도 장애

핵심 권고사항

1. 전도 장애에 대한 심박동기의 삽입 기준은 심부전 환자에게서도 동일하게 적용하는 것을 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
2. 동기능 저하로 심박동기 시술을 시행한 경우, 심실 박동조율을 최대한 줄이는 것을 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
3. 심실 박동조율이 필요한 박출률 감소 심부전(좌심실 박출률 ≤40%) 환자에게서는 우심실 박동조율보다는 양심실 박동조율을 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)

전도 장애(conduction disorders)에 대한 심박동기의 일반적인 적응증은 심부전 환자에게도 동일하게 적용된다. 다만 몇 가지 다른 점이 존재한다: (1) 이미 심기능이 저하되어 있는 심부전 환자에서는 전도 장애로 인한 서맥형 부정맥의 악영향이 더 크게 나타날 수 있으므로 이에 대하여 보다 면밀한 평가가 필요할 것이다; (2) 좌심실 수축 기능이 저하되어 있는 심부전 환자에서 우심실 박동조율이 추가적인 좌심실의 기능 저하 및 심부전 사건 발생의 증가를 유발할 수 있어 양심실 박동조율이 더 적합할 수 있다; (3) 베타차단제는 서맥형 부정맥을 유발할 수 있으나 심부전 환자에게서는 필수 약제 중 하나이기 때문에 중단하기가 어려운 경우가 많고 약제의 지속적인 투약을 위하여 심박동기 삽입 시술이 필요할 수 있다. 이번 장에서는 심부전 환자에서 심박동기 치료의 적응증에 대하여 기술하고자 한다.

1. 동기능 부전 증후군 (sick sinus syndrome)

(1) 심부전 환자에서 동기능 저하로 인한 서맥형 부정맥과 임상 증상과의 인과 관계가 명확하다면 심박동기 치료를 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)[198-200]

(2) 심부전 환자에서 동기능 저하로 인한 빈맥-서맥형 부정맥이 있는 경우 증상과의 인과 관계가 명확하고, 전극도자 절제술의

적응증이 되지 않는다면 심박동기 치료를 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)[201-203]

(3) 심부전 환자에서 심방세동 또는 심방빈맥에 의한 빈맥-서맥형 부정맥이 있는 경우 심박동기 시술 전 전극도자 절제술을 먼저 시도하는 것이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)[201,202,204]

2. 방실 차단(atrioventricular block)

(1) 심부전 환자에서 증상의 존재 여부와 관련 없이, 완전 방실 차단, 고도 방실 차단, 2형 2도 방실 차단, 방실 결절 이하의 2 대 1 방실 차단의 경우 심박동기 삽입 시술을 권고한다. (Class I, Level of Evidence C)[205-207]

(2) 심부전 환자에서 증상을 동반한 1형 2도 방실 차단이 있으면서 차단의 위치가 His 섬유속이거나 그 이하의 부위일 경우에는 심박동기 치료가 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)[208-210]

(3) 방실 차단이 존재하는 심부전 환자에게서 심실 단독 박동조율보다는 DDD 모드(synchronized atrial and ventricular pacing)의 박동조율이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence A)[211-213]

3. 심부전

(1) 심부전 환자에서 동기능 저하로 심박동기 시술을 시행한 경우, 심실 박동조율을 최대한 줄이고 가능한 심방 박동조율을 할 수 있도록 심박동기 모드를 조정하는 것을 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)[214-216]

(2) 심실 박동조율이 필요한 박출률 감소 심부전(좌심실 박출률 ≤40%) 환자에게서는 뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급에 상관없이 우심실 박동조율보다는 양심실 박동조율을 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)[217-220]

(3) 양심실 박동조율이 필요한 박출률 감소 심부전(좌심실 박출률 ≤40%) 환자에게서 관상정맥동으로의 좌심실 박동선 삽입이 어려운 경우 His속 박동조율이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)[221-223]

(4) 좌심실 기능이 저하된 심부전 환자에서 베타차단제의 투약이 필요하나 전도 장애로 투약이 어려운 경우 심박동기의 삽입이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)

(5) 심장 수술 후 발생하는 완전 방실 차단 및 고도 방실 차단에 대하여 5일 내외의 관찰 기간을 가지고 방실 차단이 영구적인지 일시적인지 판단하는 것은 타당하다. (Class I, Level of Evidence C)[224,225]

(6) 심장이식 수술 후 6주 이상 지속되는 증상을 동반한 심박수 변동 부전에 대하여 심박동기 삽입이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)[226]

Chapter

44 판막질환

핵심 권고사항

대동맥판막

1. 좌심실 박출률이 감소된 심부전 환자에서는 대동맥판막 협착의 중증도 평가에 주의를 요하며, 저혈류-저압력차 중증 대동맥판막 협착을 감별하기 위해 도부타민 부하 심초음파검사 또는 컴퓨터 단층촬영 검사를 고려하는 것은 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)
2. 유증상의 중증 대동맥판막 협착이 있는 환자에서 수술적 대동맥판막 치환술 또는 경피적 대동맥판막 치환술을 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)
3. 무증상의 중증 대동맥판막 협착이 있는 환자에서 좌심실 박출률이 50% 미만으로 감소되어 있는 경우 수술적 대동맥판막 치환술 또는 경피적 대동맥판막 치환술을 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)
4. 중증 대동맥판막 역류를 동반한 급 · 만성 심부전 환자에게는 수술적 치료를 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)

승모판막

5. 허혈성 심부전에 의한 중증 이차성 승모판막 역류가 있는 경우에는 관상동맥우회로술과 함께 승모판막에 대한 수술적 치료를 고려하는 것이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)
6. 관상동맥질환이 없는 환자에서, 심부전에 대해 심장재동기화치료를 포함한 최적의 약물치료를 시행함에도 불구하고 유증상의 이차성 중증 승모판막 역류를 동반하는 경우 다학제팀 논의하에 수술 또는 시술을 통한 승모판막 역류 교정을 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)

삼첨판막

7. 중증 삼첨판막 역류는 대동맥판막 또는 승모판막 수술이 필요한 경우에 함께 교정하도록 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)

판막질환(valvular heart disease)은 심부전 유발 및 악화의 주된 원인 중 하나이다. 특히 심부전이 동반된 판막질환이 있는 환자는 고위험군으로 분류되어 수술 또는 시술의 필요성에 대한 정밀 평가를 요한다. 따라서 치료 결정에 있어 판막질환 전문의, 심부전 전문의, 심장외과 전문의, 판막중재술 전문의, 심장 영상 전문의, 마취 전문의로 구성된 다학제팀의 통합적 논의의 중요성이 무엇보다 강조되는 질환이다.[8,227,228]

1. 대동맥판막 협착

대동맥판막 협착은 인구 고령화에 따라 지속적으로 증가하고 있는 대표적인 판막질환이다. 심부전이 동반된 대동맥판막 협착의 경우 일반적인 심부전의 치료와 마찬가지로, 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제 및 이뇨제 등을 사용할 수 있지만 혈압이 저하되지 않도록 각별히 주의해야 한다. 특히, 좌심실 박출률이 저하된 심부전 환자에서는 대동맥판막 협착의 중증도 평가에 주의를 요한다. 저혈류-저압력차 중증 대동맥판막 협착을 감별하기 위해 도부타민 부하 심초음파검사 또는 컴퓨터단층촬영 검사를 고려하는 것이 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)

심부전을 동반할 정도의 중증 대동맥판막 협착이 있는 경우 일시적인 약물치료로 임상 증상의 호전을 보이더라도 반드시 수술(수술적 대동맥판막 치환술, SAVR) 또는 시술(경피적 대동맥판막 치환술, TAVR)이 필요하다.[227,228] 특정 조건의 환자에서 수술 또는 시술 중 어떤 치료를 선택할지에 대해서는 임상 현장에서 구체적인 논의가 필요하다.

저위험의 무증상 중증 대동맥판막 협착의 경우에도 조기 수술적 치료가 임상 예후 호전에 도움이 된다는 근거들이 지속적으로 밝혀지고 있으나 아직 가이드라인에 반영되지는 않았다.[229,230] 퇴행성 대동맥판막 협착의 경우, 동맥경화의 위험인자에 대한 적극적인 조절이 권고되지만 이러한 치료가 판막 협착의 진행을 늦추지는 않는 것으로 알려져 있다.[231] 최근 판막석회화의 억제에 당뇨병 약제 중 하나인 디펩티딜펩티다제(dipeptidyl peptidase)-4 억제제의 효과가 지속적으로 확인되고 있어, 향후의 임상결과를 주목해볼 만하다.[232-234]

2. 대동맥판막 역류

만성 대동맥판막 역류의 임상 경과를 호전시키는 특정 약물치료는 증명된 바 없다. 단, 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제 또는 칼슘통로차단제를 투약하여 심장 후부하를 감소시켜줌으로써 대동맥판막 역류로 인한 심실 과부하를 감소시키고 임상 증상을 완화시킬 수 있다는 보고들이 있으며, 임상 예후 개선 여부에 대해서는 아직 논란이 있다.[235,236] 중증 대동맥판막 역류로 인한 급·만성 심부전이 동반되어 있는 환자에서는 좌심실 박출률과 관계없이 수술적 치료를 권고한다. 또한, 뚜렷한 증상이 없더라도 다른 원인 없이 좌심실 박출률의 감소를 보이는 경우에도 수술적 치료를

권고한다. 대동맥판막 역류에서 경피적 시술의 근거나 역할은 매우 제한적이다.

3. 승모판막 역류

(1) 일차성 승모판막 역류

판막의 구조적 이상으로 발생하는 일차성 승모판막 역류가 원인이 되어 급·만성 심부전이 유발된 경우에는 우선적으로 승모판막 수술이 고려되어야 하며, 성형술이 치환술에 우선하여 고려되어야 한다.[227,228] 수술의 위험도가 높아 개흉술을 시행하지 못하는 환자에서 유증상의 중증 승모판막 역류가 있는 경우 다학제 진료를 통해 경피적 승모판막 성형술을 고려해 볼 수 있다. 그러나 다른 이유로 수술 또는 시술을 시행하지 못하는 환자의 경우 일반적인 심부전에 대한 적극적인 약물치료(안지오텐신전환효소억제제, 베타차단제)를 시행한다. 급성 승모판막 역류로 인한 심부전 시에는 나이트레이트 또는 이뇨제가 심장 충만압을 감소시키는데 도움이 되나, 수축기능이 보존된 만성 일차성 승모판막 역류 환자에서는 그 효과가 증명되지 않았다.

(2) 이차성 승모판막 역류

이차성 승모판막 역류는 심부전 환자에서 가장 흔하게 관찰할 수 있는 판막질환이다. 이는 심부전으로 인한 혈역학적 변화 또는 형태학적 변화에 따른 이차적 현상이다. 이차성 승모판막 역류는 대부분 심하지 않고 원인 질환이 치료되면 감소하는 경우가 많다. 그러나 심부전 환자에서 중등도 이상의 이차성 승모판막 역류가 동반되는 경우, 역류 자체로 인해 심부전의 악화를 유발하는 악순환을 보이게 되어 임상 예후가 매우 불량하다. 따라서 유의한 이차성 승모판막 역류를 동반한 심부전 환자의 경우 더욱 적극적인 증거 기반 약물치료가 필요하다.[8,227,228] 만성 심부전 환자에서 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제, 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(ARNI), 또는 베타차단제를 투여한 경우에서 역류량이 유의하게 감소하는 것이 무작위 임상연구에서 증명된 바 있다.[237-239] 허혈성 심부전에 의한 중증 이차성 승모판막 역류가 있는 경우에는 관상동맥우회로술과 함께 승모판막에 대한 수술적 치료를 고려하는 것이 도움이 될 수 있다. 유의한 관상동맥질환이 없는 환자의 경우, 심부전에 대해 심장재동기화치료를 포함한 최적의 약물치료를 시행함에도 불구하고 증상을 동반한 중증 이차성 승모판막 역류가 있다면 수술 또는 수술이 불가능할 경우 시술을 통해 승모판막 역류를 교정해 주는 것이 심부전으로 인한 입원율 감소에 도움이 될 수 있다.[67,240,241] 단, 이 경우 경피적 시술이 적합할지 여부에 대해 시술 전에 임상 인자와 함께 판막 구조 및 심기능에 대한 심초음파 검사적 정밀 평가를 토대로 한 다학제팀의 논의가 반드시 필요하다.

4. 삼첨판막 역류

이차성(기능성) 삼첨판막 역류는 우심실의 압력 증가, 용적 과부하 등과 연관되어 심부전

의 자연 경과 중 흔히 관찰된다. 중증 삼첨판막 역류는 우심부전의 증상/징후를 악화시키므로 말초 부종을 경감시키기 위해 이뇨제를 투약한다. 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)를 투약하는 것은 우심부전으로 인한 간울혈을 감소시키는데 도움이 된다. 하지만 이뇨제의 장기적인 임상 효과에 대해서는 연구된 바 없다. 심부전에 동반된 이차성 삼첨판막 역류의 수술 치료 원칙은 명확히 정립되어 있지 않으며, 대동맥판막 또는 승모판막 수술이 필요한 경우에 한해서 함께 교정하도록 권고한다. 그러나 심부전 환자에서 삼첨판막 역류만으로 수술적 치료를 시행하는 것은 과거 높은 사망률(8.8%)로 인해 잘 시행되지 않고 있다.[241] 최근 중증 삼첨판막 역류 환자에서 경피적 중재술을 시도하기도 하나 아직 근거가 매우 부족하다.[227,242,243]

Chapter

45 당뇨병

핵심 권고사항

1. 이미 심혈관질환을 가지고 있거나 심혈관질환이 발생할 위험이 높은 당뇨병 환자*는 현재 심부전이 없더라도 심혈관계 사망과 심부전 발생으로 인한 입원을 예방하기 위해 나트륨-포도당 공동수송체2(SGLT2) 억제제를 표준 치료로 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
2. 심부전이 동반된 당뇨병 환자에서 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 사망을 감소시키기 위해 나트륨-포도당 공동수송체2(SGLT2) 억제제(empagliflozin 또는 dapagliflozin)를 표준치료로 권고한다. (Class I, Level of evidence A)

당뇨병 환자에게 심부전이 발생하는 경우는 비 당뇨병 환자에 비하여 대략 2배가 넘으며 당뇨병은 심부전 환자에서 입원과 사망의 증가와 연관이 있다.[244] 대한당뇨병학회 통계자료에 따르면 30세 이상 성인의 13.8%, 65세 이상 성인에서는 27.6%가 당뇨병을 가지고 있으나,[245] 대한심부전학회에서 발표한 자료에 의하면 심부전 환자에서는 67.6%가 당뇨병을 동반질환으로 가지고 있다.[246] 당뇨병을 동반한 심부전 환자를 대상으로 적절한 혈당 조절 목표에 대한 전향적 무작위 임상연구는 시행된 적이 없어 명확한 혈당 조절 목표 수치를 제시하는 것은 어려우나, 한 관찰 연구에 따르면, 심부전을 동반한 당뇨병 환자에서 사망률과 당화혈색소는 U자 관계를 보이며 대략 7.1%에서 사망률이 가장 낮은 결과를 보였다.[247] 일반적으로 당뇨병 환자의 혈당을 당화혈색소 7.0% 이하로 조절할 것으로 권고하고 있지만 동반 질환이나 허약

* 심혈관질환이 발생할 위험이 높은 당뇨병 환자: 남자 55세 이상, 여자 60세 이상의 당뇨병 환자에서 아래 요소 중 하나 이상을 가지고 있는 경우.
1) 위험인자: 고혈압, 이상지질혈증 또는 흡연.
2) 증상은 없지만 검사에서 동맥경화가 관찰되는 경우: 관상동맥, 경동맥 또는 하지혈관에 50% 이상 협착 소견.
3) 좌심실비대.

한 정도, 저혈당 위험 등에 따라 개별화하여 조절할 것을 권고하며, 위중할 경우에는 혈당 조절을 덜 엄격하게 하는 것(당화혈색소 < 8.0%)을 권고하고 있다.[248] 당뇨병 환자와 비 당뇨병 환자에서 심부전 치료 방침은 다르지 않으나 최근 심혈관 질환 발생에 대한 대규모 무작위 배정 대조군 임상연구와 메타분석 결과들이 발표되면서, 경구혈당강하제를 선택할 때 심혈관질환에 대한 이득을 중요한 변수로 고려하게 되었다.

SGLT2 억제제는 근위세뇨관에 위치한 SGLT2를 차단하여 소변으로 포도당 배설을 증가시킴으로써 혈당을 감소시키며, 그밖에 혈역학적 효과와 심장 대사를 개선시킨다. 삼투성 이뇨 및 나트륨 이뇨 작용으로 인하여 체액 과부하를 감소시키고, 교감신경계 또한 감소시켜[249] 심박수를 증가시키지 않으면서 혈압을 저하시킨다.[250] 케톤과 유리지방산 산화를 이용한 대사를 촉진하여 심장의 효율을 개선하며,[251] 신장에 EPO (erythropoietin) 분비를 자극하여 산소 공급을 향상시킨다.[252] 또한 심장에 항염증효과를 발생시키고 산화 스트레스를 감소시킨다.[253]

제2형 당뇨병 환자를 대상으로 시행한 SGLT2 억제제의 대규모 연구에서 대상 환자들의 심혈관 질환 동반 비율이 달랐으나, 공통적으로 심혈관계 이득이 보고되었고, 심부전으로 인한 입원 감소에 대한 SGLT2 억제제의 효과는 종류에 관계없이 대부분 일치하였다. EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin) 연구는 2차 종말점인 심혈관 사망과 심부전으로 인한 입원 감소를 보여주었으며,[254] CANVAS (Canagliflozin) 프로그램과 VERTIS CV (Ertugliflozin) 연구에서도 심부전으로 인한 입원 감소를 보여주었다.[255,256] DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin) 연구에서는 주요 심혈관 사건의 유의미한 감소가 나타나지 않았지만, 심혈관 사망 혹은 심부전으로 인한 입원 감소를 보고하였다.[256] 앞에서 언급한 연구들은 10-15% 환자만이 기저에 심부전을 동반하였고 심부전에 대한 임상 정보가 부족하여 심부전 환자에서도 예후 개선에 효과가 있을지는 불명확했다. 하지만 좌심실 박출률 감소 심부전 환자에서 다파글리플로진과 위약의 효과를 비교하였던 DAPA-HF 연구에서 다파글리플로진은 당뇨병 유무와 관계없이 일차 종말점인 심혈관계 원인의 사망 혹은 심부전 악화를 감소시켰으며, 심혈관계 원인 사망뿐 아니라 총 사망도 줄이는 효과가 있었다. 마찬가지로 좌심실 박출률 감소 심부전 환자를 대상으로 하였던 EMPEROR-Reduced 연구에서도 엠파글리플로진은 일차 종말점이었던 심혈관계 원인의 사망과 심부전으로 인한 입원을 감소시켰다.[257] 위 결과들은 당뇨병 유무와 관계없이 이득을 보였으며, 이에 다파글리플로진과 엠파글리플로진은 좌심실 박출률 감소 심부전 약물로 적응증을 획득하였다. SOLOIST-WHF 연구에서는 최근 심부전 악화로 입원하였던 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 소타글리플로진과 위약의 효과를 비교하였으며, 소타글리플로진은 좌심실 박출률에 관계없이 심혈관 사망, 심부전으로 인한 입원 혹은 심부전으로 인한 방문을 감소시켰다.[258] 이 연구의 세부분석에서는 좌심실 박출률 보존 심부전 환자군에서도 예후 개선에 대한

기대를 갖게 하였다.

또한, 당뇨병 환자가 전체 6,263명 중 44.8% 포함되어 있는 DELIVER 연구에서도 다파글리플로진이 박출률 경도 감소 심부전 또는 박출률 보존 심부전 환자에서 심혈관계 사망률과 심부전 악화를 감소시키는 것을 보여주었다. 이러한 대규모 임상연구는 당뇨병 여부, 박출률의 고저에 상관없이 SGLT2 억제제 사용의 당위성을 입증하였다고 할 수 있다. (https://www.medscape.com/viewarticle/973490)

최근 발표된 EMPEROR-Preserved 연구에서 엠파글리플로진은 좌심실 박출률 40% 이상인 박출률 경도 감소 심부전 또는 박출률 보존 심부전 환자에서 심혈관계 사망 또는 심부전으로 인한 입원을 감소시켰다.[259] 이 연구의 세부분석에서는 좌심실 박출률 보존 심부전 환자군에서도 예후 개선에 대한 기대를 갖게 하였다.

메트포민은 다른 당뇨병 치료에 비하여 전체사망률과 심근경색 위험을 낮추었고 설폰요소제나 인슐린과 비교하여 비교적 심부전에 안전하다고 알려져 있다. 하지만 사구체 여과율이(eGFR) >30 mL/min/1.73 m^2으로 비교적 안정적인 신장기능을 보일 때 사용해야 하며 드물게 젖산혈증이 발생할 수 있다. 신장기능이 정상이면 안정된 심부전 환자에게서도 사용할 수 있으나, 심부전으로 입원하였거나 조절되지 않는 심부전 환자의 경우에는 피하는 것이 좋다.[248]

SAVOR-TIMI 53 연구에서 삭사글립틴이 심부전으로 인한 입원을 27% 증가시켰다.[260] 하지만 아나글립틴, 시타글립틴, 리나글립틴은 대조군과 비교하여 심부전 발생에 차이가 없었다. 전체적인 메타분석에서 DPP4 억제제가 심혈관 사고에 뚜렷하지 않은 결과를 보였기에 당뇨병을 동반한 심부전 환자에서 심혈관 사고를 감소시키는데 있어서는 권고되지 않는다.[261]

LEADER 연구에서는 Glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists (GLP-1 RA)인 리라글루타이드가 주요 심혈관 사건의 위험을 감소시켰으나 심부전에 의한 입원에서는 차이가 없었으며[262] 리라글루타이드를 대조군과 비교한 LIVE 연구에서는 만성 심부전 환자에서 심혈관 사건이 더 많이 발생하였다.[263] 따라서 심부전 환자에서 GLP-1 RA 안정성과 효과에 대한 연구가 더 필요하다.

티아졸리딘다이온 계열의 약물은 수분 저류를 유발할 수 있어서 증상이 있는 심부전 환자에서는 투약하지 말아야 한다.[261]

Chapter

46 신장기능 장애 및 전해질 이상

핵심 권고사항

1. 이뇨제 치료에 반응하지 않는 저항성 체액 과다에 한외여과(ultrafiltration)를 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)

1. 신장기능 장애

일반적으로 심장신장증후군(cardiorenal syndrome)은 심부전과 신장기능 저하가 서로 상호작용하면서 악화되는 상태를 일컬으며, 심부전으로 인해 신장으로의 혈류가 감소하는 것 외에도 중심정맥 울혈, 신경-호르몬의 변화, 빈혈, 신장 교감신경의 활성화 등 다양한 기전이 관여한다.[264] 심장과 신장병의 진행이 급성인지 혹은 만성인지에 따라, 그리고 심장과 신장 중 어느 장기가 주요 원인으로 작용했는지에 따라 심장신장증후군은 다섯 가지로 분류된다(표 1).[265]

30-60%의 심부전 환자에서 중등도 이상의 신장기능 장애가 동반되고,[266,267] 급성 심부전으로 치료 중 20-30%의 환자가 신장기능 악화를 경험한다고 보고되었으며,[268-271] 우리나라의 경우 급성 심부전 입원 환자의 14.9%가 혈청 크

표 1. 심장신장증후군의 5대 분류

1형	심장 기능의 급격한 악화가 급성 신장 손상을 유발하는 경우
2형	만성 심장 기능 장애가 만성 신장병을 유발하는 경우
3형	급격한 신장기능 장애가 급성 심장병을 유발하는 경우
4형	만성 신장병이 심장병에 기여하는 경우
5형	만성 전신 질환이 심장과 신장기능의 장애를 유발하는 경우

레아티닌 2.0 mg/dL 이상이었다.[15] 기저 신장기능 장애의 정도와 치료 중 신장기능의 악화 정도 모두 심부전 환자의 예후에 좋지 않은 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다.[14,15,266-268]

대부분의 심부전 임상 연구에서 진행된 만성신장병 환자(추정 사구체여과율 <30 mL/min/1.73 m^2)는 제외되어 이에 대한 명확한 근거는 없으나, 기존 연구에서 심부전 예후를 개선시켰던 약제들은 신장기능 저하 환자에서도 정상 신장기능 환자와 동일한 임상적 이득을 보였다.[272] 레닌-안지오텐신-알도스테론계 차단제[안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제, 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(ARNI)]와 나트륨-포도당 공동수송체 2(SGLT2) 억제제 사용 초기에 사구체여과율이 감소할 수 있으나, 이는 대부분 일시적인 현상이며 심부전 환자의 장기 예후는 이와 관계없이 개선되는 것으로 보고되었다.[257,273,274] 따라서 약제 사용 초반의 일시적인 혈청 크레아티닌 상승으로 인해 심부전 환자의 장기 예후를 개선시키는 약제들을 중단할 필요는 없다(Part II. 8~23장 참조).

심부전 환자에서 경정맥압의 상승이나 말초부종과 같은 울혈의 증거가 있다면 혈액 요소질소나 혈청 크레아티닌의 상승이 있다 하더라도 이뇨제 사용을 지속해야 한다. 이뇨제 투약 후 신장기능의 변화는 다양하게 나타날 수 있다. 일부 환자에서는 심실 충만압 감소로 인하여 심실 박출량 및 신장 관류 저하로 신장기능이 악화될 수 있으나,[275,276] 심박출량이 감소하더라도 신장기능의 악화로 진행되지 않는 경우도 있으며,[276] 신정맥압과 복강내 압력이 낮아지고 우심실 확장을 감소시킴으로써 신장기능의 호전을 보이기도 한다.[277,278] ESCAPE 연구[279]와 EVEREST 연구[280]에서도 적극적인 이뇨제 치료가 신장기능의 일부 악화와 관련이 있기는 하지만, 적극적인 이뇨제 치료를 받은 군에서 사망률이 낮았다.

신장기능 악화와 이뇨제 저항성을 보이는 환자에서 한외여과를 사용해 볼 수 있는데, UNLOAD 연구[281]와 RAPID-CHF 연구[282]에서 한외여과는 이뇨제 단독 사용군에 비해 큰 체액량 감소를 보였으나 양 군 간에 혈청 크레아티닌은 차이가 없었으며, 점진적인 신장기능 악화와 지속적인 울혈을 보이는 심부전 환자를 대상으로 했던 CARESS-HF 연구[283]에서 한외여과는 순차적인 약물치료군에 비하여 체중 감소가 비슷했음에도 불구하고 혈청 크레아티닌의 상승과 높은 부작용 발생을 보였다. 따라서, 한외여과는 신장기능의 악화 및 이뇨제 저항성을 보이는 일부 환자에서 체액량 감소에 도움이 될 수 있지만, 급성 심부전의 일차 치료 혹은 심장신장증후군의 효과적인 치료라고 할 수는 없다.

2. 전해질 이상

전해질 이상은 심부전 경과 중 흔히 볼 수 있으며, 신경호르몬 과항진 또는 심부전 치료 약제와 연관된 경우가 많다.[284]

저나트륨혈증은 혈청 나트륨 136 mEq/L 미만일 때로 정의하며, 입원한 심부전 환자의 30%에서 동반되는 것으로 보고되었다.[285-287] 주

로 심부전의 병태생리와 연관된 신경호르몬 과항진에 의한 것으로 생각되며, 급성 심부전과 만성 심부전에서 모두 불량한 예후와 연관이 있는 것으로 보고되었다.[288,289] 심한 저나트륨혈증은 뇌부종으로 인한 경련, 혼돈, 섬망 등 신경학적 증상을 일으킬 수 있으며 고장성 식염수 주입을 통한 즉각적인 치료가 필요하다. 혈청 나트륨 농도는 시간당 1-2 mEq/L 상승하도록 하되, 24시간에 8 mEq/L 이상 증가하지 않도록 하며, 지나치게 빠른 교정은 중심성 교탈수 초증을 유발할 수 있어 주의해야 한다. 증상이 없는 심하지 않은 저나트륨혈증의 경우(> 124 mEq/L) 경정맥 치료는 필요하지 않다. 체액 저류에 의한 저나트륨혈증에서 하루 800-1,000 mL 이하로 수분 제한을 시도할 수 있으나, 이전에 시행된 소규모 연구들에서 수분 제한은 삶의 질을 호전시키기는 하였으나 혈청 나트륨 농도의 상승은 미미하였다.[290,291] 바소프레신 길항제인 톨밥탄은 체액량 과다 저나트륨혈증 환자에서 이뇨효과 및 혈청 나트륨 상승 효과를 위해 사용될 수 있으나, 무작위 임상연구에서 예후를 개선시키지는 못했다.[292-294]

저칼륨혈증은 혈청 칼륨 3.5 mEq/L 미만으로 정의하며, 심부전 환자의 50%에서 나타나는 것으로 보고되었다.[295] 저칼륨혈증은 고리작용 이뇨제나 티아지드계 이뇨제 사용으로 인해 유발될 수 있으며, 일반적으로 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 항진이 심하고 이뇨제 사용이 많은 진행된 심부전 환자에서 더 흔한 것으로 알려져 있다.[296,297] 저칼륨혈증의 해결을 위하여 레닌-안지오텐신-알도스테론계 차단제, 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)와 칼륨보존 이뇨제를 보완적으로 사용할 수 있으며, 저용량 칼륨제재를 경구로 처방할 수도 있다. 중증 저칼륨혈증이거나 경구 치료가 불가능한 경우에는 말초 정맥 < 40 mEq/L, 중심 정맥 < 60 mEq/L의 농도로, 주입 속도 < 20 mEq/hr로 경정맥 공급을 할 수 있다.

고칼륨혈증은 경증(> 5.0 to < 5.5 mEq/L), 중등증 5.5 to 6.0 mEq/L), 중증(> 6.0 mEq/L)으로 구분할 수 있으며, 레닌-안지오텐신-알도스테론계 차단제의 사용과 동반된 신장기능저하, 신경호르몬 항진 등으로 인해 발생할 수 있다.[298,299] 심전도의 변화가 있거나 혈청 칼륨 7 mEq/L 이상인 경우, 부정맥 발생을 막기 위해 칼슘을 정맥 투여하고, 혈청 칼륨 농도의 빠른 감소를 위해 칼륨의 세포내 이동을 유도하는 인슐린 정맥주사, 베타 작용제 흡입제를 사용할 수 있다.[299] 고리작용 이뇨제, 티아지드계 이뇨제를 사용하여 칼륨 배출을 촉진할 수 있으며, 대사성 산증이 동반된 만성신장병 환자에서는 중탄산나트륨 투여가 도움이 될 수 있다.[299] 체내 과다한 칼륨에 결합하여 대변으로 배출하는 칼륨결합제인 나트륨 폴리스티렌 설포네이트, 칼슘 폴리스티렌 설포네이트가 국내에서 사용되고 있으며, 최근 새로운 유형의 칼륨결합제인 파티로머와 나트륨 지르코늄 시클로실리케이트가 국외에서 승인받아 사용 중이다.[299,300] 폴리스티렌 설포네이트 제제의 장기 사용은 대장 괴사 등 위장관계 합병증을 유발할 수 있어 주의가 필요하다.[298,299]

Chapter

47 호흡기계 질환

전반적으로 심부전 환자의 약 20%에서 만성폐쇄성폐질환을 동반하고 있으며 환자의 증상 및 임상경과 악화에 큰 영향을 미친다.[301-303] 우리나라 급성 심부전 레지스트리(KorAHF)에서는 11.3%의 환자가 내원 시 만성 폐질환을 동반하고 있었다.[16] 하지만 심부전과 만성폐쇄성폐질환의 증상 및 징후가 상당 부분 겹치기 때문에 이 둘을 감별하기란 쉽지 않다.

폐기능 검사는 폐질환을 진단하기 위한 일차적 진단 도구로 만성폐쇄성폐질환이 의심되는 환자에서 시행되어야 하며, 적절한 해석을 위해 혈역학적으로 안정된 상태의 euvolemic 상태의 환자에서 수행해야 한다. 폐기능 검사상 obstructive pattern의 가역성(reversibility)이 불분명할 경우, 호흡기내과에 의뢰하여 기관지 확장 검사, 기관지 유발 검사, 또는 diffusion capacity에 대한 추가 검사가 필요하다.[304]

대부분의 심부전 치료는 일반적으로 만성폐쇄성폐질환의 경과에 큰 영향을 주지 않으나,[305] 베타차단제는 개별 환자에서 폐 기능을 악화시킬 수 있어[306] 천식 또는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 베타차단제의 처방이 적게 이루어지는 경향이 있다.[307,308] 하지만 Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 및 Global INitiative for Asthma (GINA) 가이드라인에 따르면 베타차단제는 COPD 또는 천식에 금기 사항이 아니다.[309,310] 특히, GINA 가이드라인에서는 천식이 심혈관계 선택적 베타차단제(bisoprolol, metoprolol succinate, 또는 nebivolol)의 사용에 대한 절대적 금기로 간주되어서는 안 된다고 명시하고 있다. 다만, 임상 진료현장에서는 심장 선택적 베타차단제를 낮은 용량부터 시작하되, 약제 증량에 따른 기도 폐쇄 징후(천명, 호기 연장이 동반된 호흡곤란)가 있는지 면밀한 모니터링이 필요할 것이다.

비록 심부전 환자를 대상으로 임상실험이 이루어지지는 못했지만, 흡입 코르티코스테로이드와 베타-아드레날린 작용제는 심부전을 포함한 심혈관 사건을 증가시키지 않는 것으로 생각되며,[311,312] 또한 만성폐쇄성폐질환의 적절한 관리는 심장 기능을 개선할 수 있다는 점에서 중요성이 강조된다.[313]

Chapter

48 철 결핍과 빈혈

핵심 권고사항

1. 특별한 원인이 없는 빈혈이 동반된 만성 심부전 환자에서 적혈구 생성 자극제는 추천되지 않는다. (Class III, Level of Evidence B)
2. 철결핍성 빈혈이 동반된 심부전 환자에서 철분제(ferric carboxymaltose)를 정맥 투여하는 것은 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence A)
3. 최근 급성 심부전으로 입원했던 좌심실 박출률 50% 이하의 철 결핍을 동반한 환자에서 철분제의 정맥 투여는 심부전으로 인한 입원 감소에 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)

철 결핍과 빈혈은 만성 심부전 환자에서 흔히 동반된다. 연구마다 차이가 있으나 심부전 환자의 50%에서 철 결핍(serum ferritin < 100 ng/mL 또는 serum ferritin 100–299 ng/mL 이면서 transferrin saturation < 20%)이 있다고 보고되고 있으며, 14–60%에서 빈혈(남자에서 혈색소 < 13 g/dL, 여자에서 혈색소 < 12 g/dL)이 발견되는 것으로 알려져 있다.[314,315] 한국에서는 심부전 환자의 36%에서 빈혈이 있는 것으로 보고되었다.[316] 또한 심부전 환자에서 빈혈은 사망률 증가와 상관관계가 있으며 운동 능력의 감소, 높은 재입원율, 그리고 삶의 질 저하와 관련이 있다.[317,318] 그리고 철 결핍은 빈혈과 무관하게 나타날 수 있는데, 심부전 환자에서 철 결핍은 운동 능력의 저하, 삶의 질 저하, 그리고 심부전의 나쁜 예후와 관련된다.[314,319-321]

체내에서 철은 주로 간과 세망내피계(reticuloendothelial system)에 저장되는데, ferritin은 조직에 철을 저장하는 역할을 하며, transferrin은 저장된 철분을 혈장과 세포외액으로 이동시키는 역할을 한다. 철의 흡수 자체가 적어서 발생하는 절대적인 철 결핍과, 체내 철의 양은 충분하지만 철의 항상성 조절에 이상이 생겨 목표 조직의 필요량보다 철이 부족하게 되는 기능적인 철 결핍이 있다.[322] 절대적인 철 결핍에서는 혈청 ferritin의 양이 줄어들기 때문에 이를 측정하여 철 결핍을 알 수 있으

나 ferritin은 급성 반응 물질로서 감염이나 염증 등에 의해서 비특이적으로 증가하기도 한다는 점을 고려하여야 한다. 그리고 기능적인 철 결핍은 transferrin saturation (TSAT)이 감소하므로 ferritin과 TSAT를 측정하여 기능적인 철 결핍을 진단할 수 있다.

심부전이 있는 모든 환자에서는 정기적으로 전혈구 검사(complete blood count)와 혈청 ferritin 농도, TSAT를 이용해서 빈혈과 철 결핍을 선별하는 것이 권고된다. 빈혈과 철 결핍이 확인되면 원인을 찾기 위한 검사들을 수행하여야 한다. 그러나 빈혈과 철 결핍을 교정했을 때 심부전의 예후 개선에 얼마나 도움이 되는지는 논란이 있는데, 교정 방법에 따라 결과가 다르기 때문이다.

소규모 연구에서 적혈구 생성 자극제는 빈혈을 교정하고 환자의 운동 능력을 개선시키는 효과를 보였다.[323-327] 이후 이루어진 비교적 대규모의 무작위 임상연구에서는 165명의 환자를 대상으로 다베포에틴의 효능을 평가하였는데, 운동 능력, 좌심실 박출률의 호전은 없었지만 일부 삶의 질 지표 개선을 보였다. 그러나 대조군 55명에서는 사망 환자가 없었던 것에 비해 다베포에틴을 투여받은 110명의 환자 중 6명이 치료와 무관하게 사망하여 적혈구 생성 자극제의 안전성 문제가 대두되었다.[328] 또한 319명의 환자를 대상으로 한 STAMINA-HeFT 연구에서는 안전성 문제는 제기되지는 않았으나 치료 효능을 증명하는 데 실패했다.[329] 빈혈을 동반한 심부전 환자 1,142명에서 다베포에틴의 효능과 안전성을 평가한 무작위 배정 임상연구인 RED-HF 연구에서는 다베포에틴을 투여한 환자군에서 증상이나 예후는 유의하게 호전되지 않은 반면 혈전색전증의 빈도가 유의하게 상승하였다.[330] 따라서 적혈구 생성 자극제는 심부전 환자의 빈혈 치료에는 권고되지 않는다.

철분제 정맥 투여는 철결핍성 빈혈을 동반한 심부전 환자에서 여러 효능이 입증된 바가 있다. Iron sucrose의 정맥 투여는 혈색소 수치, 삶의 질, 6분 보행 검사를 향상시켰으며, 운동능력을 개선시키고 증상을 호전시켰다.[331-333] 철분제 정맥 투여와 관련된 대규모 임상 연구는 주로 Ferric carboxymaltose를 이용하여 이루어졌다. FAIR-HF 연구는 혈색소 9.5-13.5 g/dL의 철 결핍이 동반된 수축기 심부전 환자 459명을 대상으로 ferric carboxymaltose 정맥 투여와 위약을 비교한 무작위 배정 임상연구로서, 철분제 투여군에서 증상과 6분 보행 검사 결과가 개선됨이 확인되었다.[334] CONFIRM-HF 연구는 장기적인 ferric carboxymaltose 정맥 투여의 효과를 혈색소 < 15 g/dL이고 철 결핍인 EF 45% 미만의 심부전 환자에서 확인하였다. Ferric carboxymaltose 정맥 투여는 placebo 대비하여 6분 보행 검사 결과를 향상시키고 심부전 악화로 인한 입원을 감소시켰다.[335] 급성 심부전으로 입원한 환자 중 철 결핍이 확인된 환자들을 대상으로 ferric carboxymaltose 정맥 투여와 placebo를 비교한 AFFIRM-HF 연구에서는 심부전으로 인한 전체 입원과 심혈관질환으로 인한 사망을 합친 일차 종말점을 유의하게 줄여주지는 못하였다(rate ratio 0.79, 95% CI 0.62-1.01, P=0.059). 그러나 전체 심부전으로 인한 입원(rate ratio 0.74, 95% CI 0.58-0.94,

P=0.013)이나 심혈관질환 또는 심부전으로 입원(HR 0.80, 95% CI 0.66–0.98, P=0.030)은 ferric carboxymaltose 정맥 투여군에서 placebo군 대비 유의하게 낮았다.[336]

반면 경구 철분제는 철 결핍을 동반한 LVEF <40%인 심부전 환자에서 16주간 투여에도 불구하고, ferritin 역시 유의하게 상승시키지 못하였으며, TSAT은 단지 3.3%만 상승시켰다. 또한 심부전 환자의 운동 능력이나 6분 보행 검사 결과도 향상시키지 못했다.[337] 이는 아마도 심부전 환자에서 함께 복용하는 약물이나 소화기관의 기능적 변화로 인해 철 흡수가 감소하고 장 내 철분 흡수량의 한계로 인해 경구 철분제는 그 효과가 떨어지는 것으로 추정된다.[338]

요약하면, 심부전 환자에서 빈혈은 나쁜 예후와 관련이 있으며, 특히 철 결핍이 있는 경우에 더 불량한 예후를 보인다. 철분제의 정맥 투여는 심부전의 예후를 개선하는데 어느 정도 기여하는 것으로 보고되고 있으나, 경구용 철분제는 큰 도움이 되지 않으며 적혈구 생성 자극제는 오히려 예후를 악화시킬 수 있다. 심부전 환자의 증상 및 운동능력, 입원 및 사망률 감소를 위해 향후 빈혈과 심부전의 관계는 지속적인 연구가 필요한 분야이다.

Chapter

49 심부전과 수면무호흡

수면무호흡의 정의는 한 시간 단위수면 중 10초 이상의 무호흡 또는 저호흡이 나타나는 무호흡-저호흡지수(apnea-hypopnea index, AHI)가 5 이상인 경우를 말한다. 수면무호흡의 존재는 수면다원검사를 통해 진단해야 하며 그 자체적으로 심혈관질환의 이환률과 사망률을 약 3배가량 높인다.[339,340] 역학적으로는 30세 이상 성인 여성의 약 9%, 성인 남성의 약 24%에서 수면무호흡을 가지는 것으로 알려져 있다.[341] 심부전 환자에서는 이러한 수면무호흡의 빈도가 훨씬 더 높은데 심부전 환자의 거의 절반 이상에서 수면무호흡이 발견되고 있으며 특히 수면무호흡 정도가 심할수록 심부전의 빈도가 더 높은 것으로 보고되고 있다.[342] 수면무호흡증이 있으면 수면 중 만성 저산소증으로 인해 교감신경활성화, 내피세포장애, 전신의 염증반응, 활성산소 스트레스, 대사장애 등이 생기는데 이러한 특징과 기전이 심부전의 병태생리와 여러 가지로 공통점이 있다.[343] 그럼에도 불구하고 심부전 환자의 경우에는 주간졸림증, 만성피로감과 같은 수면무호흡증의 특징적인 증상이 잘 나타나지 않은 경우가 많고 더욱이 증상이 있는 경우에도 심부전의 증상과 혼동되는 경우가 많아 진단이 제때 이루어지지 않고 있는 실정이다.

1. 심부전에서 수면무호흡증의 병태생리

수면무호흡의 형태는 세 가지인데 폐쇄성 수면무호흡(obstructive sleep apnea, OSA), 중추성 수면무호흡(central sleep apnea, CSA), 그리고 이 두 가지 특징이 같이 보이는 혼합 수면무호흡(mixed sleep apnea)으로 나뉜다. 심부전이 없는 건강한 군에서는 주로 대부분 폐쇄성 수면무호흡을 보이는데 반해, 심부전이 있는 경우에는 폐쇄성 수면무호흡도 보이나 더 많은 경우에서 특징적으로 중추성 수면무호흡과 Cheyne-Stokes Respiration (CSR)을 번갈아 보이는 소위 '심부전의 주기적 호흡(periodic breathing in heart failure)'을 보인다. 심부전에서 보이는 이러한 주기적 호흡은 HFrEF 때만이 아니고 HFpEF 때도 관찰되며 심박출량의 감소와 연관이 있고 좌심실의 기능부전 및 심방세동의 발생과 밀접한 연관이 있다.[344] 또한 심부전이 있으면 전신의 곳곳에 체액량이 많아지고 부종이 생기는데 수면을 위해 누웠을 때 이러한 체액이 상기도 쪽으로 옮겨와 상기도 부종을 일으켜 무호흡을 일으키거나 악화시킬 수 있다.[345]

심부전 환자에서 폐쇄성 수면무호흡이 동반되면 상기도 폐색으로 인해 숨을 들이마시려는 노력으로 흉강이 늘어나면 흉강내 압력이

−5 mmHg에서 −80 mmHg까지 감소한다. 이는 좌심실벽을 바깥쪽으로 당기게 되고 동시에 우심방과 우심실로의 혈류유입이 크게 늘게 되어 심실중격이 왼쪽으로 치우치게 되고 결론적으로 좌심실의 부피가 줄고 좌심실로의 유입혈류는 줄어들게 된다. 따라서 좌심실 심박출량이 줄고 관상동맥 혈류 또한 줄어든다. 더욱이 이때는 무호흡으로 인한 혈중산소농도도 감소하고 교감신경의 항진으로 인해 혈압 또한 200 mmHg 이상으로 증가되어 상황을 더 악화시킨다(그림 1, 2). 결론적으로 심근수축력과 심박출량이 줄고 일시적 심근허혈이 수면 동안 지속적으로 반복된다.[346,347] 반복적 저산소증과 교감신경이 항진이 오랜 시간 지속되면 활성산소 스트레스, 혈관의 염증, 내피세포 장애 등이 생기고 결국 심근세포괴사 및 자멸사를 초래하여 심기능을 악화시킨다. 지속적 양압호흡(continuous positive airway pressure, CPAP) 치료 시에 이러한 기전의 악화를 부분적으로 호전시킬 수 있다고 알려져 있다. 결론적으로 심부전이 생기면 체액량의 변화와 상기도 부종으로 인해 폐쇄성 수면무호흡이 심해지고, 폐쇄성 수면무호흡이 생기면 위와 같은 기전으로 심부전이 악화되어 심부전과 폐쇄성 수면무호흡은 서로 영향을 주는 밀접한 관계이다.[348]

반면 심부전 환자에서 중추성 수면무호흡과 Cheyen-Strokes respiration (CSA-CSR)은 이산화탄소에 대한 무호흡역치(threshold)의 변화에서 시작한다. 수면 중 각성이 생기면 호흡수가 늘어나게 되어 혈중 이산화탄소 농도가 무호흡역치보다 떨어진다. 그런데 심부전 시에는 혈액순환 속도의 저하로 인해 이러한 무호흡역치가 변화하는데 혈중 이산화탄소 농도가 떨어지면 바로 중추성 수면무호흡이 생기고 이어 이산화탄소 농도가 다시 올라가면 혈중 이산화탄소에 대한 중추반응이 너무 과도하게 발생하여 호흡수가 갑자기 매우 빨라지게 된다. 이 과정에서는 호흡중추와 호흡수, 교감신경 등이 관여하는데 심부전의 경우에는 혈액순환이 느려져 적절한 피드백 조절이 제때 되지 않아 과호흡과 중추성 무호흡이 번갈아 나타난다(그림 3).[349]

2. 심부전 환자에서의 수면무호흡 진단

심부전 환자에서는 수면무호흡 중등도가 높고 전체수면시간 등이 적음에도 불구하고 코골이나 과도한 주간졸림증 등 수면무호흡의 특징적 증상은 일반인에 비해 약하게 나타난다.[350] 따라서 수면무호흡 자체에 대한 증상보다는 입면이 잘 되는지, 수면유지는 어떤지, 수면 중 화장실은 얼마나 자주 가는지 등을 알아보고 특히 남자이거나 심부전으로 자주 입원하는 경우, 그리고 심방세동이 있는 경우 등에서 반드시 의심해보아야 한다.

특히, 설문지 등으로의 진단은 불가능하므로 정확한 진단을 위해서는 full overnight 수면다원검사가 필요하다. 이를 통해 수면 중 무호흡증 등이 있는지 정확히 알 수 있으며, 수면무호흡 형태가 폐쇄성 수면무호흡인지 아니면 중추성 수면무호흡인지 확실히 진단할 수 있다. 이 두 형태를 구별하는 것은 치료에 있어 매우 중요하다. 이 외 수면다원검사를 통해 산소농도는 얼마나 떨어지는지 무호흡은 어느 정도나 심한

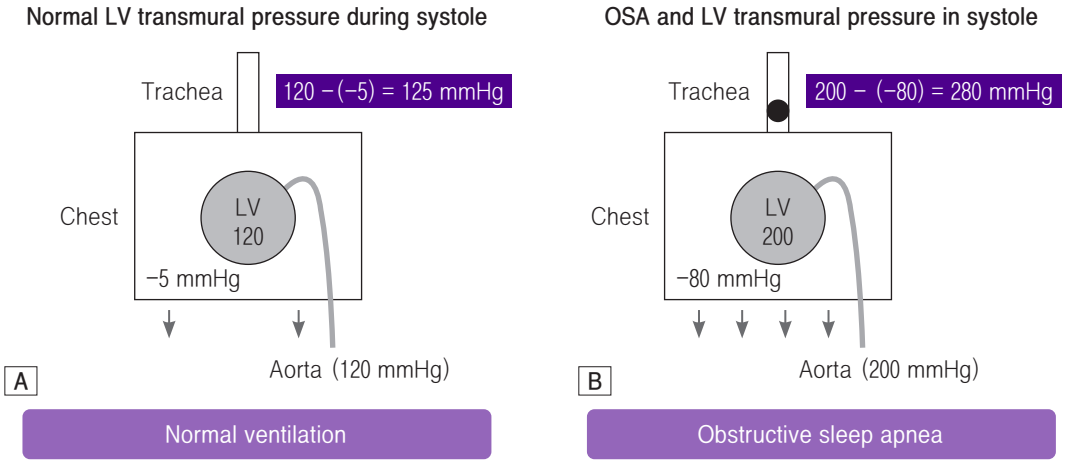

그림 1. 폐쇄성 수면무호흡 시 흉강과 심장압과의 관계[346]

폐쇄성 수면무호흡이 없을 때는 흉강내 압력과 좌심방의 압력차이, 즉 좌심실벽에 걸리는 압력(transmural pressure)이 125 mmHg이나(A), 상기도 폐쇄가 있는 경우에는 흉강내 압력이 오르고 혈압이 상승하여 좌심실벽에 걸리는 압력이 280 mmHg으로 올라간다.

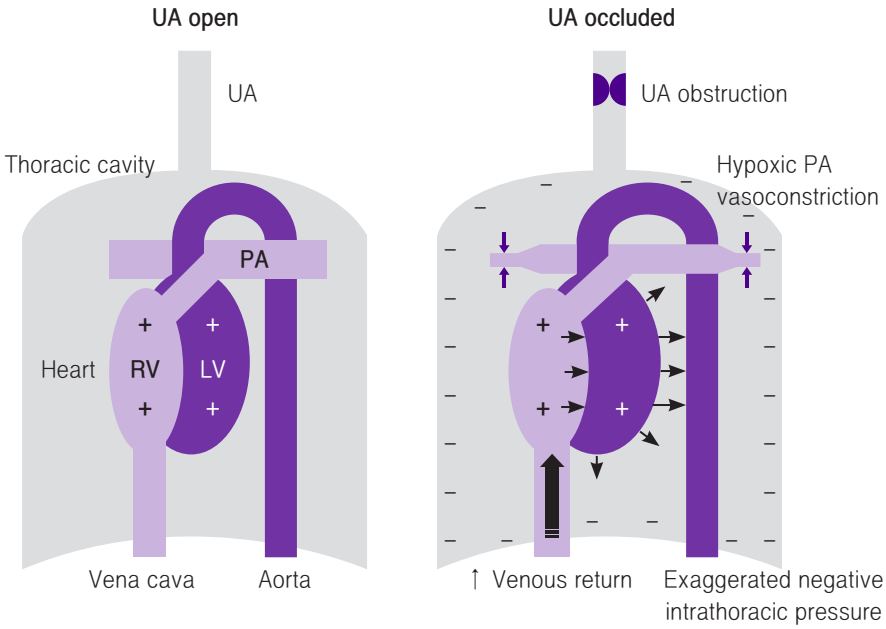

그림 2. 폐쇄성 수면무호흡 발생이 흉강과 심장에 미치는 영향[347]

상기도가 막히면 흉강내 압력이 감소하여 상대 및 하대정맥에서 우심장으로의 혈류유입이 증가하고, 저산소증으로 인해 폐동맥 수축과 폐동맥압의 증가를 초래한다. 결국 심실중격이 좌심실쪽으로 치우치게 되고 좌심실의 전부하 및 심박출량이 감소한다. UA, upper airway; PA, pulmonary artery.

지, 수면 중 각성은 어떠하고 수면의 깊이는 어느 정도인지 등의 정보를 파악해야 한다.

3. 심부전 환자에서의 수면무호흡 치료

앞서 언급한 바와 같이 심부전 환자에서는 단순한 폐쇄성 수면무호흡을 보일 수도 있으나 중추성 수면무호흡을 보이는 CSA-CSR 형태로 나타나는 경우가 더 많다. 이 두 경우에 있어 치료는 다르다.

폐쇄성 수면무호흡의 경우에는 CPAP 치료를 하면 상기도 폐쇄를 억제하여 흉강내 압력 변화나 혈압의 변동을 줄이고 좌심실의 후부하 증가를 막아 일회박출량과 심박출량을 호전시킬 수 있다. 특히 다수의 연구에서 심부전 환자

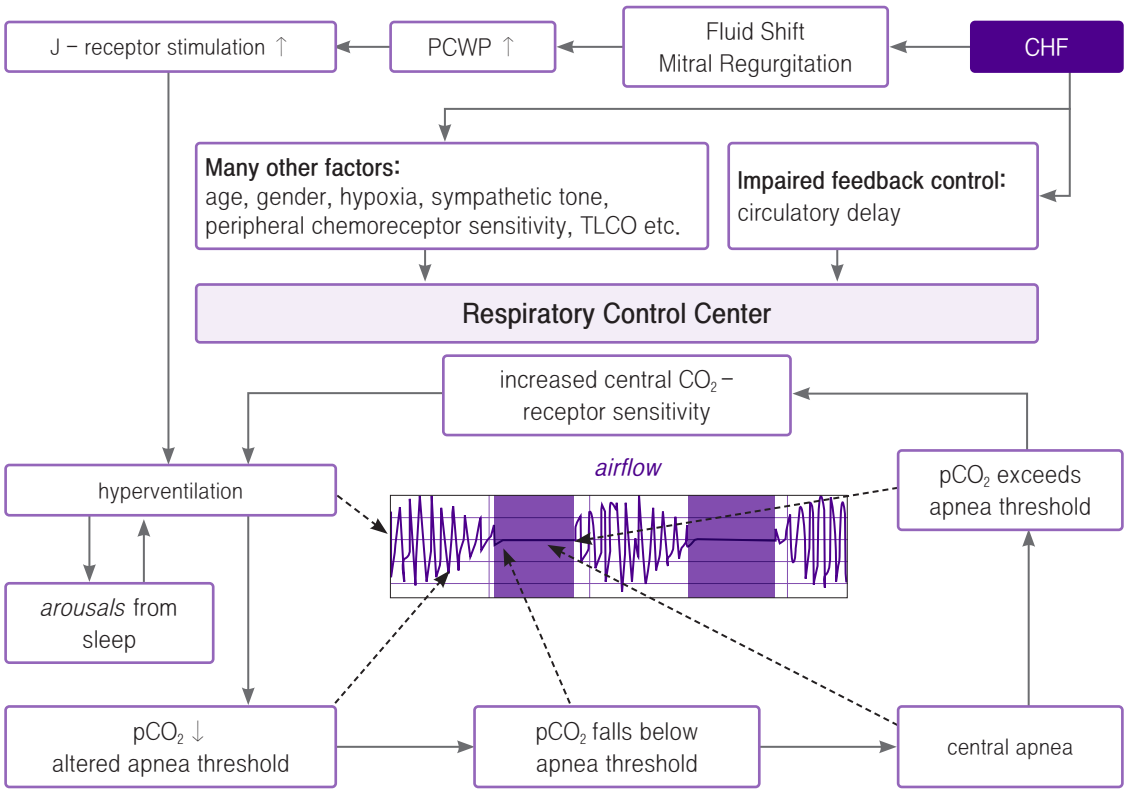

그림 3. CSA-CSR 발생기전[349]

호흡중추 및 호흡수는 여러 인자에 의해 영향을 받는다. 수면무호흡은 수면 시 각성을 일으키고 이때 호흡수는 증가하여 pCO_2는 무호흡유발 역치 이하로 감소한다. 만성 심부전 때는 혈액순환이 느려져 호흡을 조절하는 여러 되먹임 기전의 이상이 발생하고 CO_2에 따른 무호흡유발 역치가 변하게 된다. 따라서 CO_2가 역치 이하로 떨어지면 바로 중추성 무호흡이 발생하고 곧이어 CO_2가 역치 이상으로 상승하면 호흡이 너무 과도하게 활성화되어 다시 CO_2가 떨어져 중추성 무호흡 발생이 반복되는 Cheyne-Stokes respiration이 발생한다. CSA, central sleep apnea; CSR, Cheyne-Stokes Respiration; CHF, congestive heart failure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure.

에서 CPAP 치료는 좌심실 박출률을 증가시켰으며 교감신경의 활성화나 심근의 산소대사도 호전시키는 결과를 보였으나 반면 그렇지 않은 결과도 있다.[351,352] 전반적으로 폐쇄성 수면무호흡을 동반한 심부전 환자에서 심초음파검사상 LV mass, LV volume, systolic S velocity, E/e′ 등의 심기능 지표들이 좋지 않은데, CPAP 치료 후 이완기장애, 입원율, 사망률 등의 지표가 호전된다는 보고가 있다.[353,354] 따라서 폐쇄성 수면 무호흡의 경우에는 CPAP 치료를 적극적으로 고려하여야 할 것으로 사료되며 향후 이에 대한 대규모 연구가 필요하다.

중추성 수면무호흡이 동반된 심부전 환자에서는 아직 확립된 치료는 없는 실정이다. 많은 경우 심부전의 적절한 약물적 치료 자체가 중추성 수면무호흡의 호전을 같이 동반하는 경우가 있는 것으로 보고되고 있다.[355] 특히 이뇨제는 수면 시 상기도 부종을 방지하여 수면무호흡 악화를 억제하는 것으로 생각된다. 그러나 아쉽게도 CSA-CSR 타입이면서 HFrEF (LVEF ＜35%) 환자 1,325명을 대상으로 한 SERVE-HF 대규모 연구에서 Adaptive Servo-Ventilation (ASV)을 이용하여 치료했을 때 무호흡은 호전을 보였으나 ASV군에서 돌연사가 증가하여 종합사망률과 심혈관계 사망률이 통계적으로 의미있게 증가하였다.[356] 따라서 중추성 수면무호흡이 동반된 HFrEF 환자에서는 ASV이 더 이상 추천되지 않는다. 반면 중추성 수면무호흡 환자에서 정맥을 통한 횡격막 신경자극법(phrenic nerve stimulation)은 안정성에 있어 큰 차이 없이 수면과 삶의 질을 향상시키는 것으로 나타났다.[357]

4. 요약

생각보다 많은 심부전 환자에서 수면무호흡이 발견되고 있으며, 수면무호흡과 심부전은 서로 상호적 영향을 미치는 관계에 있다. 따라서 수면무호흡 치료가 잘 되면 심부전도 호전될 가능성이 높고, 반대로 심부전 치료가 잘 되면 수면무호흡도 호전될 수 있을 것이다.

그러나 심부전 환자에서는 건강인과는 다르게 중추성 수면무호흡을 보이는 경우가 상당히 많으므로 반드시 수면다원검사를 통해 폐쇄성 수면무호흡인지 중추성 수면무호흡인지 판별이 꼭 필요하다. 폐쇄성 수면무호흡인 경우에는 CPAP 등의 치료를 적극적으로 고려하여 주기적 저산소증을 해결하여 고혈압이나 심혈관계 사망률 등의 동반되는 여러 심혈관계 합병증을 줄일 수 있을 것으로 기대된다. 반면 중추성 수면무호흡이 동반된 심부전 환자에서의 확립된 치료법은 아직 없는 상태이며 LVEF ＜35%인 중추성 수면무호흡 환자에서는 돌연사 가능성이 높아지므로 ASV은 금기이다. 이러한 환자에서는 횡격막 신경자극법을 고려하여 볼 수 있겠으나 아직 그 효과는 확실하지 않다. 향후 이러한 수면무호흡이 동반된 심부전 환자에서 어떤 치료가 가장 좋을지에 대해서는 더 정확한 연구가 필요하다.

Chapter

50 우울증/인지장애

만성 심부전 환자의 주요 우울증의 유병률은 약 20-40%로 정상 인구보다 4-5% 높고, 그 중 절반은 중증이다. 심부전의 부담이 계속 증가함에 따라 심부전의 우울증이 주요 문제가 되었고, 많은 연구결과 우울증을 동반하는 심부전 환자에게서 더 나쁜 예후를 보여주었다.[358-360] 우울증은 심부전 환자의 인지 기능과 치료 순응도를 현저하게 손상시킨다. 따라서 만성질환이 있는 노인에게 흔히 나타나는 치료 가능한 장애로 심부전 환자 평가 시 우울증을 고려하는 것이 중요하다. 심부전에서 우울증의 높은 유병률을 설명할 수 있는 잠재적 병리학적 메커니즘으로는 자율신경계 기능 장애, 염증, 심장 부정맥, 혈소판 변화 등이 있다. 임상적으로 우울증이 의심될 때는 검증된 설문지인 벡(Beck) 우울증 목록과 심장 우울증 척도를 이용한 선별검사를 하는 것을 권고한다. 또한 노인성 우울증 척도, 해밀턴(Hamilton) 우울증 척도, 병원 불안 및 우울증 척도 등을 고려할 수 있다.

우울증을 동반하고 있는 심부전 환자에게 가장 좋은 치료법이 무엇인지에 대해서는 아직도 정립된 의견이 있지 않다. 심리 사회적 개입은 우울 증상을 개선할 수 있지만 예후에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.[358-360] 선택적 세로토닌 재흡수 억제제로 우울 증상이 개선될 수 있을 것으로 생각되었으나, 실제 임상시험에서는 증상 개선과 예후 호전이 위약과 비교하여 유의한 결과를 보여주지 못했다. 세르트랄린(sertraline)과 에스시탈로프람(escitalopram)은 심부전 환자에게 있어 투약 안전성을 보여주었지만,[361,362] 삼환항우울제(tricyclic antidepressants, TCA)는 저혈압, 심부전의 악화, 부정맥을 유발할 수 있으므로 심부전 환자에서는 피하는 것이 타당하다.

인지능력 감퇴는 심부전 환자의 독립적인 예후인자로서, 급성 비대상성 심부전으로 입원한 환자의 45-80%에서 보고되고 있다.[363] 고혈압, 심방세동, 뇌졸중 및 혈역학적 장애 등 여러 요인이 심부전 환자의 인지장애에 기여하고 있으며, 대뇌 관류저하, 혈액-뇌 장벽 손상, 산화적 손상 및 뇌 유래 사이토카인 등이 병리학적으로 관련 있는 것으로 생각된다. 백질 과강도, 열공경색 및 일반적인 체적 손실은 신경 영상검사에서 나타나는 일반적인 특징이다. 간단한 선별검사를 통한 인지기능의 평가는 심부전 환자에 대한 일상적인 임상 검사의 일부가 되어야 한다. 외래에서 간단한 선별을 하기 위한 도구로는 MMSE (Mini-Mental State Examination)

또는 MoCA (몬트리올 인지평가, Montreal Cognitive Assessment) 등이 있다. 그러나 MMSE와 MoCA는 인지 장애 환자를 선별하는 데 유용한 검사이지만 미묘한 인지 기능 장애를 식별하는 데 충분하지 않을 수 있으며 더 자세한 신경 심리학적 도구가 필요할 수 있다. 인지 장애가 있는 심부전 환자에 대한 특별히 승인된 의약품은 없다. 아세틸콜린에스테라제억제제와 메만틴이 혈관성 치매에 효과적인 것으로 밝혀졌으나, 심부전 환자에서 이러한 약물의 효과와 안전성은 아직 밝혀진 바가 적다.[364-366]

Chapter

51 임신

핵심 권고사항

1. 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제, 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(ARNI), 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제), 이바브라딘과 나트륨-포도당 공동수송체2(SGLT2) 억제제는 태아 독성 우려로 임신 중에는 중단해야 한다. (Class III, Level of Evidence B)
2. 심부전 치료를 위해 기존에 사용 중인 베타차단제는 임신 기간 동안 유지가 권고되며, 베타-1 선택성이 높은 비소프롤롤 또는 메토프롤롤 사용이 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence B)
3. 항응고치료가 필요한 경우 전 기간(임신 1, 2, 3분기)에 걸쳐 저분자량 헤파린 사용이 타당하다. (Class I, Level of Evidence B) 와파린은 임신 2분기 동안은 사용을 고려할 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)
4. 항응고치료제로 DOAC은 임신 중에는 중단해야 한다. (Class III, Level of Evidence B)

만성 심부전이 있는 임산부는 사망률이 높으며, 정상적인 임신, 분만이 곤란한 경우가 있다. 혈역학적으로 불안정한 급성 심부전 증상이 있는 임산부는 임신의 고위험군이며, 조기 분만이 필요할 수 있다. 경증의 만성 심부전에서도 임신이 심부전을 악화시킬 위험성이 있기 때문에 이에 대해 충분히 설명해야 하고, 임신 희망 시 의사와의 상담이 필수적이다. 뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 II 이상의 심부전 임산부의 경우 임신 20주부터 면밀한 관찰이 필요하다. 좌심실 박출률이 40% 이하인 환자가 임신한 경우는 고위험군으로 상위 의료기관에서의 집중 관찰이 필요하며, 좌심실 박출률이 20% 이하인 환자가 임신한 경우에는 모성 사망률이 매우 높으므로 환자의 상태에 따라 임신 중단을 고려한다.[367]

심부전 환자가 임신하였을 때는, 임신 시 금기인 몇몇 약제를 제외하고는 임신하지 않은 경우와 같이 치료한다. 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신수용체차단제, 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(ARNI), 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제), 이바브

라딘과 SGLT2 억제제는 태아 독성 때문에 임신 시에는 금기이다. 베타차단제의 경우 모든 심부전 환자에서 투약이 필요하며 선택적 베타 1-차단제 사용을 고려한다. 하이드랄라진과 나이트레이트가 후부하 감소 목적으로 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신수용체차단제 대신 사용될 수 있다. 심방세동이 동반되어 있는 경우 DOAC은 금기이며, 저분자량 헤파린이 권장된다. 임신 전 기간에 걸쳐 저분자량 헤파린 사용이 타당하고, 와파린은 임신 2분기 동안은 사용을 고려할 수 있다.[368,369]

심부전 환자의 분만 시에는 최소 임신 35주부터 부인과, 심장내과, 마취과로 구성된 다학제 분만-심장팀에서 상의해야 한다. 혈역학적으로 안정된 심부전 환자에서는 질식 분만이 선호된다. 이때는 집중 혈역학적 관찰이 필요하며, 경막외 마취가 추천된다. 그러나 혈역학적으로 불안정한 진행성 심부전 환자에서는 임신 주수와 상관없이 긴급한 분만을 고려해야 하며, 분만 방법으로는 제왕절개가 추천된다.[367]

임신 중에 심박출량은 30-50% 정도 상승한다. 임신 중에 나타나는 심박출량의 상승은 주로 혈액량의 상승에 기인된다. 임신 중 안정 시 심박수는 분당 10회 정도만 상승하고 체순환저항은 감소하여 혈압은 약간 감소한다. 이러한 혈역학적 변화는 기존에 심혈관계 질환이 있지만 잘 적응하고 있는 여성에게 심부전 증상을 유발할 수 있고, 심혈관계 질환이 없던 여성에서 새로운 심혈관계 질환을 야기시킬 수도 있다. 증상은 주로 심박출량이 최고로 증가하게 되는 임신 2-3분기에 잘 나타난다.[367,368]

임신의 전 기간에 걸쳐 임신 및 분만과 관련된 여러 가지 감정적 스트레스 등으로 인하여 일시적으로 좌심실 수축기 기능 저하와 함께 전형적인 좌심실 첨부 확장을 보이는 스트레스 심근병증이 드물게 발생할 수도 있다.[367,369] 주산기 심근병증은 명백한 원인이 없이 임신 말기나 분만 후 수개월 이내 발생하는 좌심실 수축력 45 % 이하의 심부전으로 정의하고 있다.[370] 대부분의 경우 출산 후 한 달째 발생한다고 보고되고 있으며 우리나라 국민건강보험공단의 빅데이터(2009-2013년)를 이용한 분석 결과에서도 52%가 분만 후, 특히 분만 1주 이내에 46%가 발생하였다. 8.1%의 산모에서는 분만 5-12개월 사이에 발생하였다. 분만당 유병률은 나이지리아 1:100, 독일 1:1,500, 우리나라 1:1,741로 다양하게 알려져 있다.[371,372] 만 35세 이상인 경우, 전자간증, 임신성 당뇨병이 있는 경우 발생위험이 증가하는 것으로 나타났고, 첫 출산이거나 다태 임신인 경우에도 위험도가 증가했다. 이외에도 주산기 심근병증 환자의 경우 제왕절개술을 한 경우가 더 많았고, 출산 관련 합병증인 태반 조기박리, 자궁동맥색전술, 자궁적출술도 더 빈번하게 발생했다. 이들 6개 위험인자가 추가될수록 주산기 심근병증 발생률은 기하급수적으로 높아져 위험인자가 전혀 없는 산모에 비해 약 200배 높은 것으로 나타났다.[372] 6개월 사망률 역시 나라별로 차이가 있는데 전향적 연구에서 남아프리카 12.6%, 독일 2.0%로 보고하였고[371] 우리나라 연구에서는 정상 산모의 100배인, 총 795례 중 8례의 사망을 보고한 바 있다.[372] 흔히 급성 심부전으로 발현되나 치명적 심실 부정맥, 심정지로 나타나기도 한다. 좌심실 수축력 30% 이하, 좌심실 이완기말

내경 6 cm 이상, 우심실 기능 이상이 동반될 때 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.[371] 분만 후 6개월 내에 좌심실 크기와 수축 기능이 정상화(일반적으로 좌심실 수축력 50% 이상으로 정의)되는지가 예후 평가에 중요하다. 대개 처음 진단 후 3-6개월에서 심기능이 회복되지 않으면 비가역적인 좌심실 기능저하를 예상할 수 있지만 드물게 2년 이후에 심장 기능과 크기가 완전히 정상화되는 경우도 있다. 회복의 정도도 나라마다 50% 이하부터 75%까지 다양하게 보고하고 있다.[370,373,374]

모든 산모에서 심부전의 증상 및 징후가 나타나는지 면밀히 관찰해야 하며 의심될 때는 심초음파검사, BNP 또는 NT-pro BNP 측정을 하고 태아 초음파 등을 통한 태아 상태 확인을 해야 한다. 중증의 주산기 심근병증을 비롯한 급성 심부전 상태라면 즉시 입원하고 승압제, 혈관수축제를 사용해야 하며 필요시 ECMO, LVAD 및 심장이식이 가능한 센터로 이송해야 한다. 이러한 경우 임신 주수와 상관없이 긴급 분만이 필요하다.[371]

1주간의 브로모크립틴(bromocriptine)과 항응고제 치료가 급성 주산기 심근병증에서 심장 크기와 기능의 회복, 심부전으로 인한 입원, 심장이식과 사망 감소에 효과적이라는 소규모 다기관 전향적 연구 결과가 있다.[375] 하지만, 우리나라 식약처 약제 허가사항에는 포함되어 있지 않으며 중증의 심혈관계 질환자, 임신성 고혈압, 분만 후 혹은 산욕기 고혈압 환자에서 사용은 상당한 주의가 필요하다.

심장기능이 회복되었을 때 언제 어떻게 심부전 약물치료를 중지할지에 대해 명확하게 제시된 바는 없다. 이후의 임신과 관련된 위험성 여부는 심근 회복과 연관이 있다. 심근 회복이 되지 않은 경우 사망률은 10%, 심부전 재발은 25-50%로 보고하고 있고, 심근 회복이 된 경우 사망률은 1% 미만이나 심부전 재발이 10%로 회복된 경우에도 위험이 있음을 설명해야 한다.[374]

Chapter

52 악성 종양 또는 항암치료와 연관된 심부전

핵심 권고사항

1. 악성 종양 환자에서, 환자의 심혈관 질환 병력 또는 위험요인, 이전 항암제로 인한 심부전 병력 및 항암제 종류를 고려하여 심부전 발생 위험이 높은 환자에서는 CardioOncology 분야를 다루는 심장 전문의가 항암제 투약 전에 심기능을 평가할 것을 권고한다. (Class I, Level of Evidence C)

악성 종양 환자의 경우 기저 심혈관 질환 위험인자 및 종양 자체 그리고 항암치료제 간의 상호작용에 의해 심부전이 발생할 수 있다. 특히 항암제는 직접적인 심근세포손상을 유발하여 심부전을 일으키기도 하며, 면역반응 또는 혈관 부작용에 따른 심근염, 전신/폐동맥고혈압, 부정맥 또는 허혈성 심장병을 유발하여 심부전에 이르게 된다.[376] 항암제마다 심부전 발생의 위험도와 임상 양상은 매우 다양하며, 아직 인과관계가 정확히 입증되지 않은 약들도 있다(표 1).

대표적으로 심부전을 유발하는 항암제는 안트라사이클린인데 유방암, 림프종, 백혈병 또는 육종의 치료에 사용된다. 안트라사이클린으로 인한 심부전의 경우 비가역적 심근 손상을 유발하는 경우가 많기 때문에 일정 용량(독소루비신 300 mg/m^2 또는 에피루비신 540 mg/m^2 이상) 이상 투약하거나 병발 심장병이 있는

표 1. 심부전을 일으키는 주요 항암제

안트라사이클린	독소루비신, 에피루비신, 이다루비신
HER2 표적치료제	트라스투주맙, 퍼투주맙, T-DM1
VEGF 억제제	수니티닙, 파조파닙, 렌바티닙, 베바시주맙, 라무시루맙
Proteasome 억제제	카필조밉 , 볼테조밉
면역관문억제제	펨브로리주맙, 니볼루맙, 이필리무맙, 아테졸리무맙

환자에서는 덱스라족산과 같은 킬레이팅제를 병용하기도 한다.

트라스투주맙과 같은 표적항암제 또한 비교적 높은 빈도로 심부전을 유발하기 때문에 약제를 투약하기 전, 중, 후에 일정 간격으로 심기능을 확인할 것을 권고한다. 이러한 항암제를 투약하는 환자에서 좌심실 박출률이 기저치 대비 10% 이상 감소하거나 50% 이하로 저하되는 경우 안지오텐신전환효소억제제 또는 베타차단제를 일차적으로 사용하며, 40% 이하로 감소할 시에는 항암제 투약을 재고해야 한다.[377] 심초음파검사를 이용한 심근 strain은 항암 심독성을 초기에 예측할 수 있는 인자로 주목받고 있으며, 최근 무작위 임상연구에서 심근 strain을 기반으로 항암제 조기 심독성에 대한 선제적 약물치료의 효과가 확인된 바 있다.[378-380] 다양한 종양에서 사용이 급속히 증가하고 있는 면역관문억제제는 약 1.1%에서 심근염을 일으키는데, 가급적 조기에 고용량 스테로이드, 면역글로불린을 정맥 주사하는 것이 심부전의 조기 회복에 중요하다.[380]

다양한 항암제의 급속한 발전 및 이에 따른 악성종양 환자의 생존율 증가로 인해 환자의 병발 심장병 및 심혈관 합병증 관리에 대한 중요성도 점차 높아지고 있다. 환자의 기저 질환 및 투약하는 항암제의 종류에 따라 심부전 발생 위험을 분류하고 그에 따른 주기적인 심기능 모니터링 및 심장 보호 전략의 병행이 중요하다.[8]

참고문헌

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet. 2006;367:1747-57.
2. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet Neurol. 2016;15:913-24.
3. Oh GC, Cho HJ. Blood pressure and heart failure. Clin Hypertens. 2020;26:1.
4. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2021;143:e254-743.
5. Kim HC, Lee H, Lee HH, et al. Korea hypertension fact sheet 2021: analysis of nationwide population-based data with special focus on hypertension in women. Clin Hypertens. 2022;28:1.
6. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail. 2016;18:613-25.
7. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1 · 25 million people. Lancet. 2014;383:1899-911.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42:3599-726.
9. Min J, Min K, Seo S, et al. Direct medical costs of hypertension and associated co-morbidities in South Korea. Int J Cardiol. 2014;176:487-90.
10. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, et al. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2007;153:1021-8.
11. Sweitzer NK, Lopatin M, Yancy CW, et al. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (> or =55%) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced (<40%) fractions. Am J Cardiol. 2008;101:1151-6.
12. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. Euro-Heart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J. 2006;27:2725-36.
13. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. JAMA. 2006;296:2217-26.
14. Lee SE, Cho HJ, Lee HY, et al. A multicentre cohort study of acute heart failure syndromes in Korea: rationale, design, and interim observations of the Korean Acute Heart Failure (KorAHF) registry. Eur J Heart Fail. 2014;16:700-8.
15. Choi DJ, Han S, Jeon ES, et al. Characteristics, outcomes and predictors of long-term mortality for patients hospitalized for acute heart failure: a report from the korean heart failure registry. Korean Circ J. 2011;41:363-71.
16. Lee SE, Lee HY, Cho HJ, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Acute Heart Failure in Korea: Results from the Korean Acute Heart Failure Registry (KorAHF). Korean Circ J. 2017;47:341-53.
17. Richards AM, Nicholls MG, Troughton RW, et al. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1182-8.
18. Izzo JL, Gradman AH. Mechanisms and management of hypertensive heart disease: from left ventricular hypertrophy to heart failure. Med Clin North Am.

2004;88:1257-71.
19. Baker DW. Prevention of heart failure. J Card Fail. 2002;8:333-46.
20. Bae BS, Kim KJ, Park JG, et al. Improvement in left ventricular systolic dyssynchrony in hypertensive patients after treatment of hypertension. Korean Circ J. 2011;41:16-22.
21. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med. 2003;115:41-6.
22. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA. 2004;292:2350-6.
23. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360:1903-13.
24. Mancia G, Schumacher H, Redon J, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Circulation. 2011;124:1727-36.
25. Kjeldsen SE, Oparil S, Narkiewicz K, et al. The J-curve phenomenon revisited again: SPRINT outcomes favor target systolic blood pressure below 120 mmHg. Blood Press. 2016;25:1-3.
26. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015;373:2103-16.
27. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. N Engl J Med. 2021;385:1268-79.
28. Lee HY, Shin J, Kim GH, et al. 2018 Korean Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension: part II-diagnosis and treatment of hypertension. Clin Hypertens. 2019;25:20.
29. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104.
30. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. N Engl J Med. 1996;335:1107-14.
31. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation. 1997;96:856-63.
32. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail. 2003;5:659-67.
33. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med. 1986;314:1547-52.
34. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2010;16:e1-194.
35. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2017;19:1574-85.
36. Kato S, Onishi K, Yamanaka T, et al. Exaggerated hypertensive response to exercise in patients with diastolic heart failure. Hypertens Res. 2008;31:679-84.
37. Uijl A, Savarese G, Vaartjes I, et al. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2021;23:973-82.
38. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 - effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. J Hypertens. 2018;36:1637-47.
39. Vaduganathan M, Pareek M, Kristensen AMD, et al. Prevention of heart failure events with intensive versus standard blood pressure lowering across the spectrum of kidney function and albuminuria: a SPRINT substudy. Eur J Heart Fail. 2021;23:384-92.

40. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. Hypertension. 2009;54:1084-91.
41. Lee SE, Lee HY, Cho HJ, et al. Reverse J-Curve Relationship Between On-Treatment Blood Pressure and Mortality in Patients With Heart Failure. JACC Heart Fail. 2017;5:810-9.
42. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801913.
43. Jang AY, Park SJ, Chung WJ. Pulmonary Hypertension in Heart Failure. International Journal of Heart Failure. 2021;3:147-59.
44. O'Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, et al. Effect of Pulmonary Hypertension Hemodynamic Presentation on Clinical Outcomes in Patients With Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insights From the New Proposed Pulmonary Hypertension Classification. Circ Cardiovasc Interv. 2015;8:e002358.
45. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013;305:H1373-1381.
46. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2001;37:183-8.
47. Cappola TP, Felker GM, Kao WHL, et al. Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: patients with myocarditis are at higher risk. Circulation. 2002;105:1663-8.
48. Grigioni F, Potena L, Galiè N, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. J Heart Lung Transplant. 2006;25:1241-6.
49. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J. 2019;53:1801897.
50. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Borlaug BA, et al. Left ventricular dysfunction with pulmonary hypertension: part 2: prognosis, noninvasive evaluation, treatment, and future research. Circ Heart Fail. 2013;6:584-93.
51. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1119-26.
52. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. J Am Coll Cardiol. 2012;59:222-31.
53. Ristow B, Ali S, Ren X, et al. Elevated pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography predicts hospitalization for heart failure and mortality in ambulatory stable coronary artery disease: the Heart and Soul Study. J Am Coll Cardiol. 2007;49:43-9.
54. Temporelli PL, Scapellato F, Eleuteri E, et al. Doppler echocardiography in advanced systolic heart failure: a noninvasive alternative to Swan-Ganz catheter. Circ Heart Fail. 2010;3:387-94.
55. Kuppahally SS, Michaels AD, Tandar A, et al. Can echocardiographic evaluation of cardiopulmonary hemodynamics decrease right heart catheterizations in end-stage heart failure patients awaiting transplantation? Am J Cardiol. 2010;106:1657-62.
56. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. Circ Cardiovasc Imaging. 2011;4:220-7.
57. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. Am J Cardiol. 2007;99:1146-50.
58. Damy T, Goode KM, Kallvikbacka-Bennett A, et al. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2010;31:2280-90.
59. Szwejkowski BR, Elder DHJ, Shearer F, et al. Pulmonary hypertension predicts all-cause mortality in patients with heart failure: a retrospective cohort study. Eur J Heart Fail. 2012;14:162-7.
60. Oh JK, Pellikka PA, Panza JA, et al. Core lab analysis of baseline echocardiographic studies in the STICH trial and recommendation for use of echocardiography in future clinical trials. J Am Soc Echocardiogr. 2012;25:327-36.
61. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2:

pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2012;31:913-33.
62. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133:689-95.
63. Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, et al. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. Eur J Cardiothorac Surg. 2011;40:971-7.
64. Kumarasinghe G, Jain P, Jabbour A, et al. Comparison of continuous-flow ventricular assist device therapy with intensive medical therapy in fixed pulmonary hypertension secondary to advanced left heart failure. ESC Heart Fail. 2018;5:695-702.
65. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. Lancet. 2011;377:658-66.
66. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. Lancet. 2021;398:991-1001.
67. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med. 2018;379:2307-18.
68. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. J Am Coll Cardiol. 2012;59:130-9.
69. Hünlich M, Lubos E, Beuthner BE, et al. Acute and Long-Term Hemodynamic Effects of MitraClip Implantation on a Preexisting Secondary Right Heart Failure. Biomed Res Int. 2018;2018:6817832.
70. Jabbour A, Keogh A, Hayward C, et al. Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation. Eur J Heart Fail. 2007;9:674-7.
71. Tedford RJ, Hemnes AR, Russell SD, et al. PDE5A inhibitor treatment of persistent pulmonary hypertension after mechanical circulatory support. Circ Heart Fail. 2008;1:213-9.
72. Pons J, Leblanc MH, Bernier M, et al. Effects of chronic sildenafil use on pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2012;31:1281-7.
73. Sueta CA, Gheorghiade M, Adams KF, et al. Safety and efficacy of epoprostenol in patients with severe congestive heart failure. Epoprostenol Multicenter Research Group. Am J Cardiol. 1995;75:34A-43A.
74. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). Am Heart J. 1997;134:44-54.
75. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. Circulation. 2013;128:502-11.
76. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. Chest. 2014;146:1274-85.
77. Packer M, McMurray J, Massie BM, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. J Card Fail. 2005;11:12-20.
78. Packer M, McMurray JJV, Krum H, et al. Long-Term Effect of Endothelin Receptor Antagonism With Bosentan on the Morbidity and Mortality of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Primary Results of the ENABLE Trials. JACC Heart Fail. 2017;5:317-26.
79. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. Eur Respir J. 2018;51:1701886.
80. Jang AY, Kim S, Park SJ, et al. A Nationwide multicenter registry and biobank program for deep phenotyping of idiopathic and hereditary pulmonary arterial hypertension in Korea: the PAH platform for deep phenotyping in Korean subjects (PHOENIKS) cohort. Clin Hypertens. 2019;25:21.
81. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study.

Eur Heart J. 1999;20:421-8.
82. Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JM, et al. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. Arch Intern Med. 2001;161:2337-42.
83. Jolicœur EM, Dunning A, Castelvecchio S, et al. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2092-100.
84. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-200.
85. The Korean Society of Heart Failure. Textbook of Heart Failure. Daehan Medical Book Publishing Co.; 2020;366-76.
86. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991;265:3255-64.
87. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet. 1991;338:1281-5.
88. Gheorghiade M, Young J, Uretsky B, et al. The effects of digoxin withdrawal in patients with stable heart failure due to coronary artery disease compared to primary cardiomyopathy; insights from the PROVED and RADIANCE studies. Circulation. 1995;92:I-142.
89. Bugiardini R, Cenko E, Yoon J et al. Concerns about the use of digoxin in acute coronary syndromes. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021;pvab055.
90. Cleland J, Witte K, Thackray S. Bradykinin and ventricular function. Eur Heart J. 2000;Suppl H:H20-9.
91. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. Lancet. 1992;340:1173-8.
92. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000;342:145-53.
93. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. Circulation. 1996;94:258-65.
94. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet. 2000;355:1582-7.
95. Andreotti F, Kluft C, Davies GJ, et al. Effect of propranolol (long-acting) on the circadian fluctuation of tissue-plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1. Am J Cardiol. 1991;68:1295-9.
96. Cleland JG, Pennel D, Ray S, et al. The carvedilol hibernation reversible ischaemia trial; marker of success (CHRISTMAS). The CHRISTMAS Study Steering Committee and Investigators. Eur J Heart Fail. 1999;1:191-6.
97. Cleland JG, Krikler DM. Modification of atherosclerosis by agents that do not lower cholesterol. Br Heart J. 1993;69:S54-62.
98. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341:709-17.
99. Lewis BS, Rabinowitz B, Schlesinger Z, et al. Effect of isosorbide-5-mononitrate on exercise performance and clinical status in patients with congestive heart failure. Results of the Nitrates in Congestive Heart Failure (NICE) Study. Cardiology. 1999;91:1-7.
100. Elkayam U, Johnson JV, Shotan A, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of organic nitrates in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. Circulation. 1999;99:2652-7.
101. Thackray S, Witte K, Clark AL, et al. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. Eur J Heart Fail. 2000;2:209-12.
102. Cohn J, Young S, Loss L, et al. Effect of felodip-

ine on short-term exercise and neurohormones and long-term mortality in heart failure: results of V-HeFT-III. Circulation. 1995;92:I-143.
103. Figulla HR, Gietzen F, Zeymer U, et al. Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of the Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy Trial. Circulation. 1996;94:346-52.
104. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, et al. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Circulation. 1991;83:52-60.
105. Cleland JGF, Ray SG, McMurray JJV. Overview of post infarction trials. In: Cleland JGF. (ed) Prevention strategies after myocardial infarction. London: Science Press; 1994. p. 37-73.
106. Nul D, Grancelli H, Varini S, et al. No etiologic differences in survival benefits from amiodarone in severe congestive heart failure[Abstact]. J Am Coll Cardiol. 1997;29:247A-247A.
107. Massie BM, Fisher SG, Radford M, et al. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. CHF-STAT Investigators. Circulation. 1996;93:2128-34.
108. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, et al. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 1998;31:749-53.
109. Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. Eur Heart J. 1996;17:674-81.
110. Cleland JG, Bulpitt CJ, Falk RH, et al. Is aspirin safe for patients with heart failure? Br Heart J. 1995;74:215-9.
111. A randomized, controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. JAMA. 1980;243:661-9.
112. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, et al. Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. J Am Coll Cardiol. 1986;7:251-69.
113. Cleland JG, John J, Dhawan J, et al. What is the optimal medical management of ischaemic heart failure? Br Med Bull. 2001;59:135-58.
114. Cleland JG. Anticoagulant and antiplatelet therapy in heart failure. Curr Opin Cardiol. 1997;12:276-87.
115. Andreassen AK, Nordøy I, Simonsen S, et al. Levels of circulating adhesion molecules in congestive heart failure and after heart transplantation. Am J Cardiol. 1998;81:604-8.
116. Malinin AI, Oshrine BR, Sane DC, et al. Does heart failure etiology, New York Heart Association class, or ejection fraction affect the ability of clopidogrel to inhibit heightened platelet activity? Blood Coagul Fibrinolysis. 2007;18:91-6.
117. Serebruany VL. Clopidogrel and heart failure survival: missed opportunity or wrong turn? J Am Coll Cardiol. 2010;55:1308-9.
118. Richartz BM, Radovancevic B, Frazier OH, et al. Low serum cholesterol levels predict high perioperative mortality in patients supported by a left-ventricular assist system. Cardiology. 1998;89:184-8.
119. Rauchhaus M, Doehner W, Davos C, et al. Serum total cholesterol, high density lipoprotein, and prognosis in patients with chronic heart failure[Abstract]. J Am Coll Cardiol. 2001;37(Suppl 1):156A.
120. Hofman-Bang C, Rehnqvist N, Swedberg K, et al. Coenzyme Q10 as an adjunctive in the treatment of chronic congestive heart failure. The Q10 Study Group. J Card Fail. 1995;1:101-7.
121. Langsjoen PH, Langsjoen PH, Folkers K. Long-term efficacy and safety of coenzyme Q10 therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1990;65:521-3.
122. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. J Card Fail. 1997;3:249-54.
123. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372:1231-9.
124. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). Eur Heart J. 2012;33:2290-6.
125. Rahban Y, Davila CD, Natov PS, et al. Revascularization in Cardiogenic Shock and Advanced

Heart Failure. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2019;21:4.
126. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014;35:2541-619.
127. Perera D, Clayton T, Petrie MC, et al. Percutaneous Revascularization for Ischemic Ventricular Dysfunction: Rationale and Design of the REVIVED-BCIS2 Trial: Percutaneous Coronary Intervention for Ischemic Cardiomyopathy. JACC Heart Fail. 2018;6:517-26.
128. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364:1607-16.
129. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2016;374:1511-20.
130. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, et al. Survival Benefits of Invasive Versus Conservative Strategies in Heart Failure in Patients With Reduced Ejection Fraction and Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. Circ Heart Fail. 2017;10:e003255.
131. Gaudino M, Hameed I, Khan FM, et al. Treatment strategies in ischaemic left ventricular dysfunction: a network meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2020;ezaa319.
132. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. N Engl J Med. 1999;341:625-34.
133. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, et al. Clinical characteristics and in-hospital outcomes of patients with cardiogenic shock undergoing coronary artery bypass surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. Circulation. 2008;117:876-85.
134. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. N Engl J Med. 2017;377:2419-32.
135. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock. N Engl J Med. 2018;379:1699-710.
136. Kapur NK, Davila CD. Timing, timing, timing: the emerging concept of the "door to support" time for cardiogenic shock. Eur Heart J. 2017;38:3532-4.
137. Esposito ML, Kapur NK. Acute mechanical circulatory support for cardiogenic shock: the "door to support" time. F1000Res. 2017;6:737.
138. Lalu MM, Mazzarello S, Zlepnig J, et al. Safety and Efficacy of Adult Stem Cell Therapy for Acute Myocardial Infarction and Ischemic Heart Failure (Safe-Cell Heart): A Systematic Review and Meta-Analysis. Stem Cells Transl Med. 2018;7:857-66.
139. Gabisonia K, Recchia FA. Gene Therapy for Heart Failure: New Perspectives. Curr Heart Fail Rep. 2018;15:340-9.
140. Dhakal BP, Oliveira GH. Percutaneous Ventricular Restoration with a Partitioning Device for Ischemic Heart Failure Treatment. Curr Heart Fail Rep. 2017;14:87-99.
141. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. Eur Heart J. 2005;26:1303-8.
142. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, et al. Type of Atrial Fibrillation and Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2490-500.
143. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42:373-498.
144. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383:955-62.

145. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2010;362:1363-73.
146. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. Europace. 2006;8:935-42.
147. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJGM, et al. Rate control in atrial fibrillation. Lancet. 2016;388:818-28.
148. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2017;69:2885-96.
149. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324:2497-508.
150. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, et al. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. Int J Cardiol. 2006;110:27-32.
151. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation : a meta-analysis. Circulation. 2000;101:1138-44.
152. Li Davis MJE, Powell A, et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. Europace. 2007;9:498-505.
153. Gasparini M, Kloppe A, Lunati M, et al. Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator therapies and hospitalizations. Eur J Heart Fail. 2018;20:1472-81.
154. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2020;383:1305-16.
155. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med. 2018;378:417-27.
156. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. Circulation. 2021;143:1377-90.
157. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. Circulation. 2016;133:1637-44.
158. Kim D, Yang PS, You SC, et al. Treatment timing and the effects of rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ. 2021;373:n991.
159. Yang PS, Kim D, Sung JH, et al. Reduction of mortality by catheter ablation in real-world atrial fibrillation patients with heart failure. Sci Rep. 2021;11:4694.
160. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2015;132:S444-464.
161. Zafari AM, Zarter SK, Heggen V, et al. A program encouraging early defibrillation results in improved in-hospital resuscitation efficacy. J Am Coll Cardiol. 2004;44:846-52.
162. Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. N Engl J Med. 2002;346:884-90.
163. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, et al. Amiodarone, Lidocaine, or Placebo in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. N Engl J Med. 2016;374:1711-22.
164. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. N Engl J Med. 1999;341:871-8.
165. Ortiz M, Martín A, Arribas F, et al. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. Eur Heart J. 2017;38:1329-35.
166. Somberg JC, Bailin SJ, Haffajee CI, et al. Intravenous lidocaine versus intravenous amiodarone (in a new aqueous formulation) for incessant ventricular tachycardia. Am J Cardiol. 2002;90:853-9.
167. Zhang JS, Li L, Cheng W. Postoperative enlargement and prognostic effects of portal venous bypass grafts in children undergoing Rex shunt. J Vasc

Surg Venous Lymphat Disord. 2018;6:742-7.
168. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. JAMA. 1993;270:1589-95.
169. Dinov B, Fiedler L, Schönbauer R, et al. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. Circulation. 2014;129:728-36.
170. Tung R, Vaseghi M, Frankel DS, et al. Freedom from recurrent ventricular tachycardia after catheter ablation is associated with improved survival in patients with structural heart disease: An International VT Ablation Center Collaborative Group study. Heart Rhythm. 2015;12:1997-2007.
171. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2010;375:31-40.
172. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. N Engl J Med. 2016;375:111-21.
173. Willems S, Hoffmann BA, Schaeffer B, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation-how and for whom? J Interv Card Electrophysiol. 2014;40:229-35.
174. Haïssaguerre M, Shah DC, Jaïs P, et al. Role of Purkinje conducting system in triggering of idiopathic ventricular fibrillation. Lancet. 2002;359:677-8.
175. Haïssaguerre M, Shoda M, Jaïs P, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. Circulation. 2002;106:962-7.
176. Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. Circulation. 1991;84:503-11.
177. Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, et al. Treating electrical storm : sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. Circulation. 2000;102:742-7.
178. Vaseghi M, Gima J, Kanaan C, et al. Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: intermediate and long-term follow-up. Heart Rhythm. 2014;11:360-6.
179. Tian Y, Wittwer ED, Kapa S, et al. Effective Use of Percutaneous Stellate Ganglion Blockade in Patients With Electrical Storm. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019;12:e007118.
180. Vaseghi M, Barwad P, Malavassi Corrales FJ, et al. Cardiac Sympathetic Denervation for Refractory Ventricular Arrhythmias. J Am Coll Cardiol. 2017;69:3070-80.
181. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, et al. Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia. N Engl J Med. 2017;377:2325-36.
182. Robinson CG, Samson PP, Moore KMS, et al. Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia. Circulation. 2019;139:313-21.
183. Arnold JMO, Liu P, Demers C, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. Can J Cardiol. 2006;22:23-45.
184. Tsuchiya T, Okumura K, Honda T, et al. Effects of verapamil and lidocaine on two components of the re-entry circuit of verapamil-senstitive idiopathic left ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1415-21.
185. Prystowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S, et al. Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1733-44.
186. Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: a conceptual approach. J Cardiovasc Electrophysiol. 1996;7:559-69.
187. Lerman BB. Response of nonreentrant catecholamine-mediated ventricular tachycardia to endogenous adenosine and acetylcholine. Evidence for myocardial receptor-mediated effects. Circulation. 1993;87:382-90.
188. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. JAMA. 2006;295:165-71.
189. Lee GK, Klarich KW, Grogan M, et al. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. Circ Arrhythm Electrophysiol.

2012;5:229-36.
190. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. N Engl J Med. 1995;333:77-82.
191. Kim YG, Choi YY, Han KD, et al. Premature ventricular contraction increases the risk of heart failure and ventricular tachyarrhythmia. Sci Rep. 2021;11:12698.
192. Ataklte F, Erqou S, Laukkanen J, et al. Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. Am J Cardiol. 2013;112:1263-70.
193. Lin CY, Chang SL, Lin YJ, et al. Long-term outcome of multiform premature ventricular complexes in structurally normal heart. Int J Cardiol. 2015;180:80-5.
194. Lin CY, Chang SL, Chung FP, et al. Long-Term Outcome of Non-Sustained Ventricular Tachycardia in Structurally Normal Hearts. PLoS One. 2016;11:e0160181.
195. Penela D, Acosta J, Aguinaga L, et al. Ablation of frequent PVC in patients meeting criteria for primary prevention ICD implant: Safety of withholding the implant. Heart Rhythm. 2015;12:2434-42.
196. Taieb JM, Maury P, Shah D, et al. Reversal of dilated cardiomyopathy by the elimination of frequent left or right premature ventricular contractions. J Interv Card Electrophysiol. 2007;20:9-13.
197. Berruezo A, Penela D, Jáuregui B, et al. Mortality and morbidity reduction after frequent premature ventricular complexes ablation in patients with left ventricular systolic dysfunction. Europace. 2019;21:1079-87.
198. Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. Eur Heart J. 1981;2:455-9.
199. Härtel G, Talvensaari T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. Acta Med Scand. 1975;198:341-7.
200. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, et al. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. Circulation. 1997;96:260-6.
201. Chen YW, Bai R, Lin T, et al. Pacing or ablation: which is better for paroxysmal atrial fibrillation-related tachycardia-bradycardia syndrome? Pacing Clin Electrophysiol. 2014;37:403-11.
202. Inada K, Yamane T, Tokutake K, et al. The role of successful catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses: outcome during a 5-year follow-up. Europace. 2014;16:208-13.
203. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. N Engl J Med. 2002;346:1854-62.
204. Cho SC, Jin ES, Om SY, et al. Long-term Clinical Outcomes of Radiofrequency Catheter Ablation versus Permanent Pacemaker Implantation in Patients with Tachycardia-Bradycardia Syndrome. Korean Circ J. 2020;50:998-1009.
205. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. A long-term follow-up study of 101 patients. Acta Med Scand. 1976;200:457-63.
206. Edhag O. Long-term cardiac pacing. Experience of fixed-rate pacing with an endocardial electrode in 260 patients. Acta Med Scand Suppl. 1969;502:9-110.
207. Johansson BW. Complete heart block. A clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. Acta Med Scand Suppl. 1966;451:1-127.
208. Shaw DB, Gowers JI, Kekwick CA, et al. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults? Heart. 2004;90:169-74.
209. Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC, et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. Circulation. 1981;63:1043-9.
210. Coumbe AG, Naksuk N, Newell MC, et al. Long-term follow-up of older patients with Mobitz type I second degree atrioventricular block. Heart. 2013;99:334-8.
211. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. N Engl J Med. 1998;338:1097-104.
212. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of

physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. N Engl J Med. 2000;342:1385-91.
213. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD, et al. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. N Engl J Med. 2005;353:145-55.
214. Stockburger M, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). Eur J Heart Fail. 2011;13:633-41.
215. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. N Engl J Med. 2007;357:1000-8.
216. Stockburger M, Boveda S, Moreno J, et al. Long-term clinical effects of ventricular pacing reduction with a changeover mode to minimize ventricular pacing in a general pacemaker population. Eur Heart J. 2015;36:151-7.
217. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Circulation. 2003;107:2932-7.
218. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. N Engl J Med. 2013;368:1585-93.
219. Brignole M, Botto G, Mont L, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. Eur Heart J. 2011;32:2420-9.
220. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. N Engl J Med. 2009;361:2123-34.
221. Barba-Pichardo R, Manovel Sánchez A, Fernández-Gómez JM, et al. Ventricular resynchronization therapy by direct His-bundle pacing using an internal cardioverter defibrillator. Europace. 2013;15:83-8.
222. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, et al. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: A multicenter experience. Heart Rhythm. 2018;15:413-20.
223. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. J Am Coll Cardiol. 2018;71:2319-30.
224. Merin O, Ilan M, Oren A, et al. Permanent pacemaker implantation following cardiac surgery: indications and long-term follow-up. Pacing Clin Electrophysiol. 2009;32:7-12.
225. Chung MK. Cardiac surgery: postoperative arrhythmias. Crit Care Med. 2000;28:N136-144.
226. Holt ND, McComb JM. Cardiac transplantation and pacemakers: when and what to implant. Card Electrophysiol Rev. 2002;6:140-51.
227. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43:561-632.
228. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021;143:e35-71.
229. Kang DH, Park SJ, Lee SA, et al. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. N Engl J Med. 2020;382:111-9.
230. Banovic M, Putnik S, Penicka M, et al. Aortic Valve Replacement Versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial. Circulation. 2022;145:648-58.
231. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008;359:1343-56.
232. Choi B, Lee S, Kim SM, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Induces Aortic Valve Calcification by Inhibiting Insulin-Like Growth Factor-1 Signaling in Valvular Interstitial Cells. Circulation. 2017;135:1935-50.
233. Lee S, Lee SA, Choi B, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition to prevent progression of calcific aortic stenosis. Heart. 2020;106:1824-31.
234. Choi B, Kim E-Y, Kim J-E, et al. Evogliptin Suppresses Calcific Aortic Valve Disease by Attenuating Inflammation, Fibrosis, and Calcification. Cells. 2021;10:E57.

235. Elder DHJ, Wei L, Szwejkowski BR, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study. J Am Coll Cardiol. 2011;58:2084-91.
236. Evangelista A, Tornos P, Sambola A, et al. Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. N Engl J Med. 2005;353:1342-9.
237. Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. Circulation. 2019;139:1354-65.
238. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. JAMA. 2003;289:712-8.
239. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2003;362:772-6.
240. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. N Engl J Med. 2018;379:2297-306.
241. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med. 2011;364:1395-406.
242. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, et al. National Trends and Outcomes in Isolated Tricuspid Valve Surgery. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2953-60.
243. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, et al. Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2019;74:2998-3008.
244. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, DeVore AD, et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. Am Heart J. 2016;182:9-20.
245. Korean Diabetes Association. Diabetes Fact Sheets in Korea, 2020. Korean Diabetes Association; 2021.
246. The Korean Society of Heart Failure. KOREA HEART FAILURE FACT SHEET 2020. The Korean Society of Heart Failure; 2021.
247. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, et al. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. J Am Coll Cardiol. 2009;54:422-8.
248. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44:S73-84.
249. Scheen AJ. Effect of SGLT2 Inhibitors on the Sympathetic Nervous System and Blood Pressure. Curr Cardiol Rep. 2019;21:70.
250. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75:422-34.
251. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. J Am Coll Cardiol. 2019;73:1931-44.
252. Maruyama T, Takashima H, Oguma H, et al. Canagliflozin Improves Erythropoiesis in Diabetes Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease. Diabetes Technol Ther. 2019;21:713-20.
253. Yaribeygi H, Atkin SL, Butler AE, et al. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and oxidative stress: An update. J Cell Physiol. 2019;234:3231-7.
254. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-28.
255. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:644-57.
256. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020;383:1425-35.
257. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383:1413-24.
258. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med. 2021;384:117-28.
259. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385:1451-61.
260. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure,

saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. Circulation. 2014;130:1579-88.
261. Korean Diabetes Association. 2021 당뇨병 진료지침 제7판. Korean Diabetes Association; 2021.
262. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311-22.
263. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail. 2017;19:69-77.
264. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. Circulation. 2010;121:2592-600.
265. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1527-39.
266. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. J Card Fail. 2007;13:422-30.
267. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1987-96.
268. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? J Card Fail. 2003;9:13-25.
269. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or =65 years of age with heart failure. Am J Cardiol. 2000;85:1110-3.
270. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004;43:61-7.
271. Kociol RD, Greiner MA, Hammill BG, et al. Long-term outcomes of medicare beneficiaries with worsening renal function during hospitalization for heart failure. Am J Cardiol. 2010;105:1786-93.
272. Damman K, Tang WHW, Felker GM, et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. J Am Coll Cardiol. 2014;63:853-71.
273. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. Eur Heart J. 2015;36:1437-44.
274. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. JACC Heart Fail. 2018;6:489-98.
275. Stampfer M, Epstein SE, Beiser GD, et al. Hemodynamic effects of diuresis at rest and during intense upright exercise in patients with impaired cardiac function. Circulation. 1968;37:900-11.
276. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. Am Heart J. 1999;138:285-90.
277. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? J Am Coll Cardiol. 2008;51:300-6.
278. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2009;53:589-96.
279. Greene SJ, Gheorghiade M, Vaduganathan M, et al. Haemoconcentration, renal function, and post-discharge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. Eur J Heart Fail. 2013;15:1401-11.
280. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;49:675-83.
281. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med. 2012;367:2296-304.
282. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. Heart Fail Rev. 2015;20:493-503.
283. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med. 2000;342:1581-9.
284. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with wors-

ening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. Circulation. 2005;111:2454-60.
285. Gheorghiade M, Rossi JS, Cotts W, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. Arch Intern Med. 2007;167:1998-2005.
286. Farmakis D, Filippatos G, Parissis J, et al. Hyponatremia in heart failure. Heart Fail Rev. 2009;14:59-63.
287. Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W, et al. Hyponatremia in Heart Failure: Pathogenesis and Management. Curr Cardiol Rev. 2019;15:252-61.
288. Albert NM, Nutter B, Forney J, et al. A randomized controlled pilot study of outcomes of strict allowance of fluid therapy in hyponatremic heart failure (SALT-HF). J Card Fail. 2013;19:1-9.
289. Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, et al. Current Management of Hyponatremia in Acute Heart Failure: A Report From the Hyponatremia Registry for Patients With Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia (HN Registry). J Am Heart Assoc. 2017;6:e005261.
290. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. Am Heart J. 2003;145:459-66.
291. Griffin M, Soufer A, Goljo E, et al. Real World Use of Hypertonic Saline in Refractory Acute Decompensated Heart Failure: A U.S. Center's Experience. JACC Heart Fail. 2020;8:199-208.
292. Ahmed A, Zannad F, Love TE, et al. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. Eur Heart J. 2007;28:1334-43.
293. Packer M. Potential role of potassium as a determinant of morbidity and mortality in patients with systemic hypertension and congestive heart failure. Am J Cardiol. 1990;65:45E-51E; discussion 52E.
294. Williams GH. Aldosterone and heart failure: the rest of the story. Heart Fail Rev. 2005;10:5-6.
295. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2018;4:180-8.
296. Sarwar CMS, Papadimitriou L, Pitt B, et al. Hyperkalemia in Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1575-89.
297. Minà C, Ajello L, Gesaro GD, et al. Hyperkalemia in heart failure: current treatment and new therapeutic perspectives. Rev Cardiovasc Med. 2020;21:241-52.
298. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. Eur J Heart Fail. 2000;2:305-13.
299. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. J Am Coll Cardiol. 2005;46:2043-6.
300. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. Circulation. 2010;122:265-72.
301. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozdz J, et al. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2018;20:100-10.
302. Uijl A, Koudstaal S, Direk K, et al. Risk factors for incident heart failure in age- and sex-specific strata: a population-based cohort using linked electronic health records. Eur J Heart Fail. 2019;21:1197-206.
303. Axson EL, Ragutheeswaran K, Sundaram V, et al. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. Respir Res. 2020;21:54.
304. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, et al. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? Eur J Heart Fail. 2017;19:1222-9.

305. Canepa M, Franssen FME, Olschewski H, et al. Diagnostic and Therapeutic Gaps in Patients With Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. JACC Heart Fail. 2019;7:823-33.
306. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, et al. Adverse respiratory effect of acute β-blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Chest. 2014;145:779-86.
307. Olenchock BA, Fonarow GG, Pan W, et al. Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2009;103:295-300.
308. Kubota Y, Tay WT, Asai K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and β-blocker treatment in Asian patients with heart failure. ESC Heart Fail. 2018;5:297-305.
309. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 report [Internet]. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf. 2021.
310. Global Initiative for Asthma. 2021 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf. 2021.
311. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2016;387:1817-26.
312. Brook RD, Anderson JA, Calverley PM, et al. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk. Heart. 2017;103:1536-42.
313. Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. Lancet Respir Med. 2018;6:368-78.
314. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. Am Heart J. 2013;165:575-582.e3.
315. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. J Am Coll Cardiol. 2008;52:501-11.
316. Lim EA, Sohn HS, Lee H, et al. Cost-utility of ferric carboxymaltose (Ferinject®) for iron-deficiency anemia patients with chronic heart failure in South Korea. Cost Eff Resour Alloc. 2014;12:19.
317. Sharma R, Francis DP, Pitt B, et al. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. Eur Heart J. 2004;25:1021-8.
318. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. Circulation. 2006;113:2454-61.
319. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, et al. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. Acta Cardiol. 2018;73:115-23.
320. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. J Card Fail. 2011;17:899-906.
321. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. Int J Cardiol. 2014;174:268-75.
322. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. Circulation. 2018;138:80-98.
323. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. J Am Coll Cardiol. 2000;35:1737-44.
324. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1775-80.
325. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. Circulation. 2003;107:294-9.

326. Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. Am Heart J. 2006;152:1096.e9-15.
327. Parissis JT, Kourea K, Panou F, et al. Effects of darbepoetin alpha on right and left ventricular systolic and diastolic function in anemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am Heart J. 2008;155:751.e1-7.
328. van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. Eur Heart J. 2007;28:2208-16.
329. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. Circulation. 2008;117:526-35.
330. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med. 2013;368:1210-9.
331. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1225-7.
332. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1657-65.
333. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. J Am Coll Cardiol. 2008;51:103-12.
334. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 2009;361:2436-48.
335. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. Eur Heart J. 2015;36:657-68.
336. Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet. 2020;396:1895-904.
337. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317:1958-66.
338. Lewis GD, Semigran MJ, Givertz MM, et al. Oral Iron Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Design and Rationale for Oral Iron Repletion Effects on Oxygen Uptake in Heart Failure. Circ Heart Fail. 2016;9:e000345.
339. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005;365:1046-53.
340. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. Sleep. 2008;31:1071-8.
341. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993;328:1230-5.
342. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. Circulation. 2010;122:352-60.
343. Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, et al. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. Nat Rev Cardiol. 2012;9:679-88.
344. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. Eur Respir J. 2017;49:1600959.
345. Elias RM, Chan CT, Paul N, et al. Relationship of pharyngeal water content and jugular volume with severity of obstructive sleep apnea in renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2013;28:937-44.
346. Mansfield DR, Naughton MT. Sleep apnea and congestive heart failure. Minerva Med. 2004;95:257-80.
347. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and

heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. J Am Coll Cardiol. 2011;57:119-27.
348. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. Circulation. 2012;126:1495-510.
349. Oldenburg O. Cheyne-stokes respiration in chronic heart failure. Treatment with adaptive servoventilation therapy. Circ J. 2012;76:2305-17.
350. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. Arch Intern Med. 2006;166:1716-22.
351. Egea CJ, Aizpuru F, Pinto JA, et al. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. Sleep Med. 2008;9:660-6.
352. Smith LA, Vennelle M, Gardner RS, et al. Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. Eur Heart J. 2007;28:1221-7.
353. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1625-31.
354. Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. Chest. 2008;133:690-6.
355. Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18:353-61.
356. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2015;373:1095-105.
357. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, et al. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. Lancet. 2016;388:974-82.
358. Angermann CE, Ertl G. Depression, Anxiety, and Cognitive Impairment : Comorbid Mental Health Disorders in Heart Failure. Curr Heart Fail Rep. 2018;15:398-410.
359. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, et al. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. Eur J Heart Fail. 2020;22:2007-17.
360. York KM, Hassan M, Sheps DS. Psychobiology of depression/distress in congestive heart failure. Heart Fail Rev. 2009;14:35-50.
361. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, et al. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315:2683-93.
362. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. J Am Coll Cardiol. 2010;56:692-9.
363. Čelutkienė J, Vaitkevičius A, Jakštienė S, et al. Expert Opinion-Cognitive Decline in Heart Failure: More Attention is Needed. Card Fail Rev. 2016;2:106-9.
364. Kim JS, Hwang SY, Shim JL, et al. Cognitive Function and Self-Care in Patients with Chronic Heart Failure. Korean Circ J. 2015;45:310-6.
365. Kim J, Hwang SY, Heo S, et al. Predicted relationships between cognitive function, depressive symptoms, self-care adequacy, and health-related quality of life and major events among patients with heart failure. Eur J Cardiovasc Nurs. 2019;18:418-26.
366. Lee KS, Choi JO, Jeon ES, et al. Distinct Factors Associated With Better Self-care in Heart Failure Patients With and Without Mild Cognitive Impairment. J Cardiovasc Nurs. 2019;34:440-7.
367. Corrigendum to "Risk stratification and management of women with cardiomyopathy/heart failure planning pregnancy or presenting during/after pregnancy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy" [Eur J Heart Fail 2021;23:527-540]. Eur J Heart Fail. 2022;
368. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;141:e884-903.
369. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;39:3165-241.
370. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, et al. Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Re-

view. J Am Coll Cardiol. 2020;75:207-21.
371. Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2019;21:827-43.
372. Lee S, Cho GJ, Park GU, et al. Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy in South Korea. Circ Heart Fail. 2018;11:e004134.
373. Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, et al. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. Eur Heart J. 2020;41:3787-97.
374. Moulig V, Pfeffer TJ, Ricke-Hoch M, et al. Long-term follow-up in peripartum cardiomyopathy patients with contemporary treatment: low mortality, high cardiac recovery, but significant cardiovascular co-morbidities. Eur J Heart Fail. 2019;21:1534-42.
375. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. Eur Heart J. 2017;38:2671-9.
376. Kim H, Chung WB, Cho KI, et al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Cardiovascular Toxicity Related to Anti-Cancer Treatment in Clinical Practice: An Opinion Paper from the Working Group on Cardio-Oncology of the Korean Society of Echocardiography. J Cardiovasc Ultrasound. 2018;26:1-25.
377. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2020;22:1504-24.
378. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2019;4:1007-18.
379. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. J Am Coll Cardiol. 2021;77:392-401.
380. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2020;75:467-78.

중증 심부전

Part IV

Chapter

53 중증 심부전의 정의 및 분류

중증 심부전은 일반적으로 사용되는 심부전 약물치료나 기구 치료만으로는 증상이 호전되지 않거나 악화되어 심장이식 혹은 기계순환보조치료 등의 심장 대체 치료가 필요한 상태로 증상을 조절하기 위한 강심제의 정주 요법, 신장대체요법, 상황에 따라서는 호스피스 치료와 같은 완화 치료가 필요한 단계로 정의된다.[1] 미국심장학회 심부전 가이드라인에서도 D 단계의 심부전으로 정의하며 중증 심부전, 말기 심부전 혹은 불응성 심부전이라는 용어가 사용되기도 하였으나 최근에는 '중증 심부전'이라는 용어가 주로 사용되고 있다.[2]

일반적으로 가장 많이 사용되는 중증 심부전의 정의는 유럽 심부전 가이드라인(표 1)의 정의이다.[1] 중증 심부전 진단에 가장 중요한 점은 최대한의 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 심한 심부전이라는 점이다. 또한 박출률 보존 심부전 환자도 심부전 증상이 심하고 BNP 혹은 NT-proBNP가 지속적으로 증가되며 다른 기준들을 충족한다면 중증 심부전으로 분류될 수 있다.[3] 즉, 중증 심부전 진단 기준으로는 좌심실 박출률의 감소 정도보다는 환자의 증상, 심부전의 예후 인자, 심부전으로 인한 타 장기의 동반 이상 여부 등이 더 중요하다. 수분 저류나 관류 저하에 의한 증상이 모두 중증 심부전 상태와 관련되며 이를 뒷받침하는 객관적인 혈역학적 소견 및 저하된 활동 능력이 확인되어야 한다. 또한 다른 이유 없이 심부전의 악화로 인하여 6개월 이내에 1회 이상 혹은 1년 이내에 2회 이상 입원한 병력이 있어야 중증 심부전에 해당하게 된다. 최근에는 심부전 임상 연구에서 심부전 악화로 인한 예기치 않은 응급실 혹은 외래 방문을 심부전으로 인한 입원과 동등한 심부전 사건으로 포함하고 있기에 이들을 심부전 사건으로 포함하여 중증 심부전의 기준에 포함하고 있다.[4]

중증 심부전 환자를 분류하기 위해 최근 INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) 프로파일이 많이 사용된다. 미국에서 좌심실보조장치와 같은 순환보조치료가 필요한 환자에 대한 관리를 위해 중증 심부전 환자에 대한 등록 사업이 진행되었고, 여기서 사용된 분류방법이 INTERMACS 분류이다.[5] INTERMACS 분류(표 2)는 총 1-7개의 프로파일로 나누어지며 프로파일의 단계가 낮을수록 긴급하게 추가적인 순환보조치료가 필요하게 되고, 프로파일에 영향을 줄 수 있는 추가적인 3가지 변형 요소를

포함한다.[6]

INTERMACS 프로파일 1의 경우는 에크모나 임펠러와 같은 단기 기계 순환보조치료가 바로 사용되어야 하는 응급 상황이며, 순환보조치료를 시행하더라도 예후가 매우 불량하여 치료 방침의 결정을 신중히 할 필요가 있다. 프로파일 2 역시 주된 치료 방침은 에크모와 같은 단기 순환보조장치를 사용하는 것이 합당하며, 이러한 일시적 단기 순환보조장치를 사용하는데도 불구하고 환자의 임상 상태가 악화되는 경우도 프로파일 2에 해당하게 된다. 프로파일 3은 일반적으로 심장이식 혹은 좌심실보조장치와 같은 중증 심부전에 대한 심장 대체 치료가 필요하지만, 이러한 치료에 대상이 되지 않는 경우에는 증상 호전을 위한 호스피스 치료를 시행하게 된다. 프로파일 4는 증상의 악화로 자주 입원하는 환자들(frequent flyer, FF)이 주로 해당되며, 점진적으로 악화되어 더 이상 입원치료만으로는 안정되지 않아 프로파일 2-3으로 악화되는 경우도 흔하다. 이러한 환자들은 심한 심실 기능의 저하 및 활동 능력의 감소가 객관적으로 확인되는 경우 심장이식 혹은 좌심실보조장치 수술의 적응증이 된다.

INTERMACS 프로파일 7은 프로파일 1-6과는 임상적인 양상 및 경과에 차이가 있어 현재로서는 심장이식이나 좌심실보조장치 수술과 같은 심장대체 치료의 적응증에 해당하지 않는다.

아울러, 환자들의 임상경과 및 치료에 주요 영향을 줄 수 있는 3가지 변형 요인(modifiers)으로 임시 순환보조장치(TCS, Temporary Circulatory Support), 부정맥(A, Arrhythmia) 및 잦은 악화(FF, Frequent Flyer)가 있다(표 2).

마지막으로 이러한 중증 심부전 환자가 최적의 치료를 받기 위해서는 적절한 시점에 늦지

표 1. 중증 심부전의 정의

가이드라인에 따른 심부전 약물치료에도 불구하고 아래의 모든 사항에 해당하여야 함
1. 뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 3-4 정도로 심한 심부전 증상이 지속될 것
2. 아래 중 최소한 한 가지 이상을 만족하는 심한 심장 기능 이상 - 좌심실 박출률 ＜30% - 단독 우심부전(예: 부정맥 유발 우심실 심근병증) - 수술이 불가능한 심한 판막 이상 - 수술이 불가능한 심한 선천성 심장 이상 - 좌심실 박출률 보존 심부전에 해당하고 BNP 혹은 NT-proBNP가 지속적으로 높거나 상승하는 심한 좌심실 이완부전 혹은 심장의 구조적 이상
3. 고용량의 정맥 이뇨제 치료(혹은 이뇨제 혼합 치료)가 필요한 폐 혹은 전신의 수분 저류, 강심제 혹은 혈관수축제가 필요한 저관류 상태, 혹은 악성 부정맥 등으로 인하여 지난 12개월간 2회 이상의 예기치 않은 병원 방문 혹은 입원의 병력
4. 운동할 수 없을 정도로 심하거나 6분 보행 검사상 300미터 미만 혹은 최대 산소섭취량(peak VO_2) 12 mL/kg/min 미만 혹은 예상치의 50% 미만의 심한 운동 능력 저하

표 2. INTERMACS 분류 및 심장 중재치료 필요시기

INTERMACS 프로파일 정의	중재 치료 필요 시기
프로파일 1: 심각한 심인성 쇼크 강심제 증량 등의 적절한 치료에도 불구하고 지속되는 생명을 위협하는 심각한 저혈압, 심각한 장기 관류 저하 상태. 산혈증 및 혈중 젖산 농도의 증가가 확인됨	수 시간 이내 응급 치료
프로파일 2: 지속적 악화 정맥 강심제를 사용하는 중에도 악화되는 상태. 신장기능 및 영양상태의 악화, 조절되지 않는 수분 저류 등으로 확인됨	수 일 이내
프로파일 3: 강심제에 의존적으로 안정된 심부전 혈압, 장기 기능 영양 및 증상은 지속적인 강심제 정주 혹은 일시적 순환보조장치 치료에 의해 안정된 상태. 단 이와 같은 치료를 중단하기가 어렵다는 것이 반복적으로 확인되어야 함	수 주 혹은 수 개월 이내
프로파일 4: 안정시 증상 안정 시에는 거의 정상 수준의 수분 저류 상태로 안정되나 약간의 기초적인 일상 생활에도 울혈 증상이 매번 발생함. 고용량 이뇨제가 필요함	수 주 혹은 수 개월 이내
프로파일 5: 일상 활동 불능 안정 시나 기초적인 일상 생활은 가능하나 집안에서의 일상적인 활동에도 증상이 발생함. 약물치료에도 불구하고 지속되는 수분 저류로 흔히 신장기능 저하가 동반됨	영양상태, 장기 기능 및 활동 상태에 따라 다양
프로파일 6: 일상 활동 제한 다소간의 일상 활동은 가능하나 의미 있는 활동에는 수 분 이내 피로 혹은 호흡곤란 등으로 인하여 활동에 제한을 받는 상태	영양상태, 장기 기능 및 활동 상태에 따라 다양
프로파일 7: 진행된 NYHA 기능등급 3 불안정한 체내 수분 균형으로 인한 최근의 증상 악화 경험이 없는 환자들로 경도의 신체 운동을 동반한 의미 있는 활동은 가능한 상태	심장이식 혹은 순환보조 치료의 적응증이 아님
프로파일에 대한 변형 요소	**적용되는 환자**
임시 순환보조장치(TCS, Temporary Circulatory Support): 임시적 순환 보조: 대동맥내 풍선 펌프, 에크모, TandemHeart, 임펠라 등을 포함	입원 환자 프로파일 1-3
부정맥(A, Arrhythmia): 환자의 혈역학적 상태를 악화시킬 수 있는 반복적인 심실 빈맥 혹은 심실 세동. 삽입형 제세동기에 의한 전기 충격뿐만 아니라 체외형 제세동기의 사용이 필요한 심실 부정맥을 포함하며 1주에 2회 이상 발생하는 경우에 해당	모든 프로파일
잦은 악화(FF, Frequent Flyer): 이뇨제, 신장대체치료, 혹은 일시적 정맥 강심제 등의 사용이 필요하여 응급으로 내원하거나 입원하는 경우를 포함	프로파일 4-6, 가정 치료 중인 프로파일 3, 드물게 프로파일 7

않게 전문적인 심부전 치료가 가능한 상급 병원으로 의뢰 및 전원되어야 한다. 이를 위해서 심부전 환자를 담당하는 일차 혹은 이차 병원의 의료진도 중증 심부전을 의심하거나 진행될 수 있는 고위험 상태를 의미하는 소견(표 3)이 환자에게 해당하는지를 잘 살펴야 한다.[1] 이러한

경우 환자 및 보호자와 잘 상의하여 적절한 시점에 전문적으로 중증 심부전 치료가 가능한 병원으로 의뢰하여 적절한 치료를 받을 수 있도록 하는 것이 중요하다.

표 3. 중증 심부전 혹은 전문적 심부전으로의 진행 가능성이 높은 고위험군 환자의 특성

전문적 치료가 가능한 상급 병원으로 전원 혹은 의뢰하여야 하는 환자들의 소견
가이드라인에 따른 심부전 치료를 적절히 시행함에도 불구하고 중증 심부전에 해당하는 경우 NYHA 기능등급 2이면서 아래 소견 중 한 가지라도 포함되는 경우 - 12개월 이내 1회 이상 심부전 증상 악화로 입원하거나 예기치 않은 방문한 경우 - 과거 강심제의 사용 - 좌심실 박출률 ＜20% - 베타차단제 혹은 레닌-안지오텐신계 차단제/ARNI 등을 복용하기 어려운 경우 - 우심실 기능의 악화 - 신장기능의 악화 - 간기능의 악화 - 심실 부정맥 및 삽입형 제세동기에 의한 전기 충격 치료 - 지속되는 울혈증상으로 인한 이뇨제 용량의 증가가 필요한 경우 - 수축기 혈압 90 mmHg 미만 혹은 말초 관류 저하의 소견 - 제세동기 혹은 심실재동기화 치료가 필요한 경우

Chapter

54 심인성 쇼크

핵심 권고사항

1. 심인성 쇼크에서 개별 환자의 위험도 및 예후 예측을 위해 SCAI 분류의 사용을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)
2. 심인성 쇼크에서 저산소증을 치료하기 위해서 산소 치료가 권고된다. (Class I, Level of Evidence C)
3. 심인성 쇼크에서 산소 치료 또는 비침습적인 환기보조에도 호흡 부전이 지속될 경우에는 기관 삽관 및 기계환기 보조치료가 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)
4. 수축기 혈압이 90 mmHg 미만이고 조직 저관류의 증거가 있을 때 수액 보충에 반응이 없다면 강심제의 사용을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)
5. 심인성 쇼크에서 혈압을 상승시키고 중요한 장기의 관류를 유지하기 위해서 혈관수축제(노르에피네프린을 선호)를 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)

심인성 쇼크(cardiogenic shock)는 심장기능의 저하로 인하여 심박출량이 감소하고, 그에 따라 조직의 관류가 저하되는 상태를 지칭하며 다발성 장기 부전 또는 사망과 같은 치명적인 결과를 유발할 수 있다. 심장 기능의 저하는 급성심근경색증이나 급성 심근염처럼 갑작스럽게 발생할 수도 있지만, 만성 심부전의 악화 경과 또는 특정 유발 요인으로 인하여 점진적으로 진행될 수도 있다.

심인성 쇼크를 진단하기 위해서는 차갑고 축축한 사지, 요량 감소, 의식 저하, 어지러움, 낮은 맥압과 같은 관류 저하의 징후와 함께, 크레아티닌의 상승, 대사성 산증, 그리고 혈청 젖산의 상승과 같은 관류 저하의 생화학적 증거가 있어야 하고, 조직의 저산소증과 세포대사의 변화를 확인하는 것이 중요하다. 임상 현장 및 다양한 연구에서 활용되는 심인성 쇼크의 정의는 조금씩 달라 개별 환자의 위험도 및 예후 예측에 제한이 있을 수 있다.[7] SCAI (Society for Cardiovascular Angiography & Interventions)에서는 심인성 쇼크의 단계를 5가지로 분류하여 치료법의 종류 및 강도를 세분화하였는데(그림 1), 각 단계에 따른 사망률의 뚜렷한 차이를 확인할 수 있었다.[8,9]

심인성 쇼크의 치료는 가능한 빨리 시작하는 것이 좋은데 원인 질환을 조기에 찾아내어 치료하고, 혈역학적으로 안정상태에 이르도록 하며, 장기 부전을 예방하는 것이 중요하다(그림 2).[10]

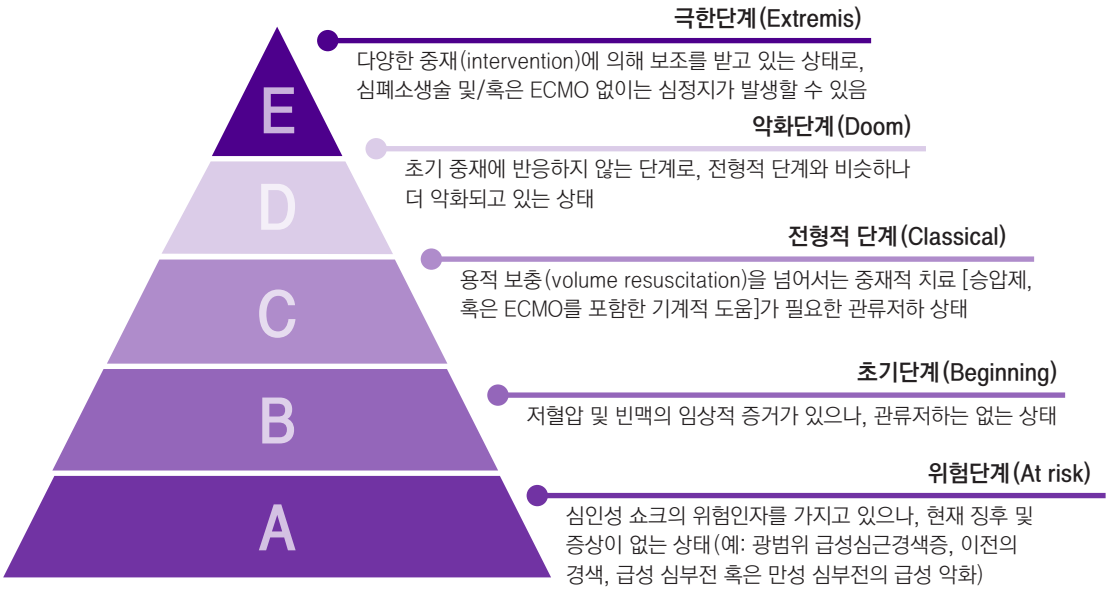

그림 1. 심인성 쇼크의 단계(SCAI, Society for Cardiovascular Angiography & Interventions)

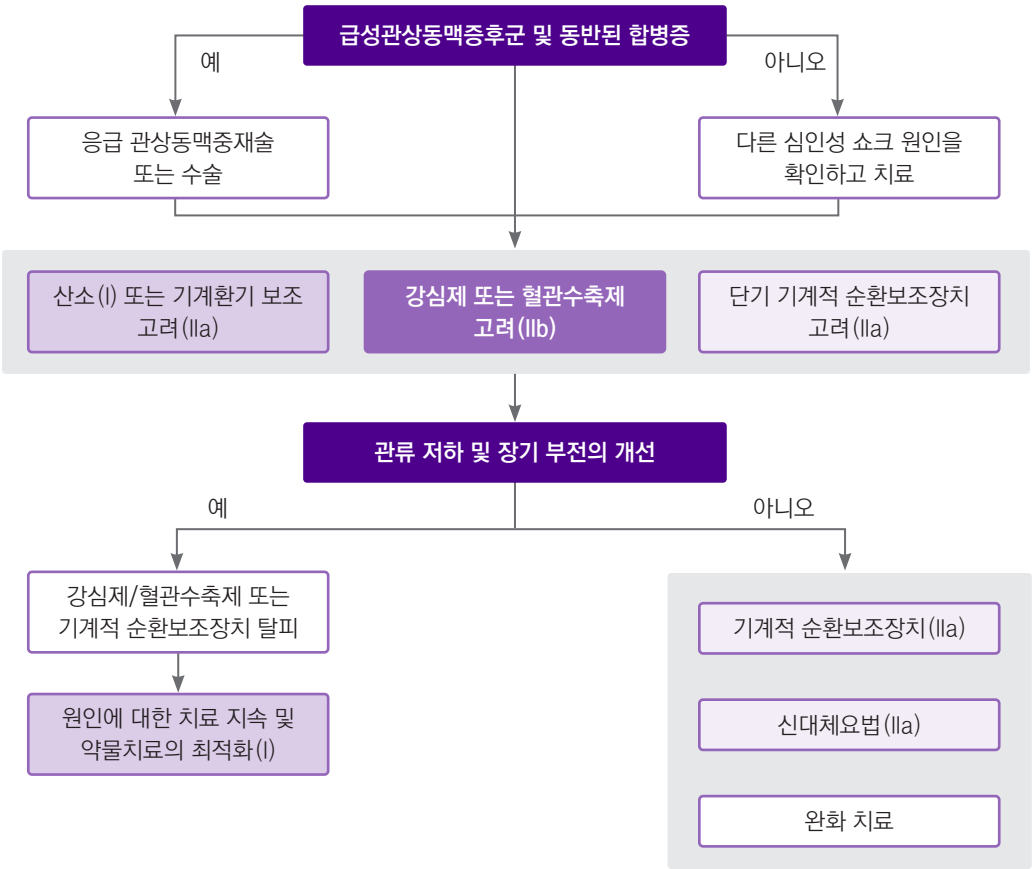

그림 2. 심인성 쇼크의 치료 알고리듬

Chapter

55 임시형 기계적 순환보조장치

핵심 권고사항

1. 심인성 쇼크 환자에서 일괄적 대동맥내 풍선펌프의 사용은 추천되지 않는다. (Class III, Level of Evidence B)
2. 심인성 쇼크 환자에서 급성 승모판막부전증 혹은 심실중격파열을 동반한 경우 대동맥내 풍선펌프 사용이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)
3. 기존의 약물치료에 불응하는 급성 심부전 혹은 심정지 환자에서 임시형 기계적 순환보조장치인 체외막형 산화기(ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenator)의 사용이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)
4. 목격자가 없는 병원 밖 심정지 상황에서 비가역적인 신경학적 손상의 증거가 명확할 시 ECMO를 이용한 심폐소생술은 추천되지 않는다. (Class III, Level of Evidence C)
5. ECMO 혈류 1-1.5 L/min 이하에서 중심정맥압, 평균동맥압 등의 혈역학적 지표와 심초음파검사 지표를 참고하여 심기능 회복을 평가하고, 젖산 등 조직 관류 지표 등을 고려하여 이탈을 결정하는 것은 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)

수액치료 및 승압제 등의 약물치료와 중재시술 등의 원인 교정에도 불구하고 이에 불응하는 급성 심부전 환자에서 임시형 기계적 순환보조장치의 사용을 고려하여야 한다. 특히, 임시 순환보조장치의 기계적 특성과 혈역학적 보조 정도에 따라 각 장치의 적용이 개별화되어야 한다(표 1).

현 미국, 유럽 진료지침상 대동맥내 풍선펌프의 일괄적 사용은 추천되지 않으나, 급성심근경색의 합병증으로 승모판막부전증이나 심실중격파열이 있는 경우에는 도움이 될 수 있다.[11] 전 세계적으로 가장 사용량이 급증하는 기계보조장치는 Impella이나 현재 국내에서 사용이 불가능하고, 산소화기가 장착되어 있지 않기 때문에 폐부전이 동반되거나 우심실부전이 동반되어 있는 경우 사용이 제한적이다. 이에 따라 국내에서 약물에 불응하는 심부전이나 심정지 환자에서 ECMO의 적용이 보편화되어 있으며,

회복, 삽입형 좌심실보조장치 또는 심장이식 등의 가교치료로써 임상에서 널리 사용되고 있다. 약물불응성 급성 심부전에서 임시형 기계적 순환보조장치 적용의 알고리듬은 그림 1과 같다.

아직 명확한 ECMO 이탈 기준은 확립되지 않았으나, 최소한의 승압제를 유지하면서 ECMO가 필요하게 된 원인으로부터 충분히 호전되고 최소 24시간 동안 박동성 동맥 파형이 유지되며 주요 대사 장애에서 회복된 후 시작되어야 한다. 이탈 시에는 혈역학적 지표와 심초음파검사 지표를 참고하게 되는데, ECMO 혈류 1-1.5 L/min 이하에서 심초음파검사를 이용한 심기능 평가, 젖산 수치 등 조직 관류 지표, 중심정맥압, 평균동맥압 등의 혈역학적 지표들을 고려하여 결정하게 된다(그림 2).[12-14] 2주 이상 ECMO 이탈이 어려운 경우 심대체치료인 삽입형 좌심실보조장치 및 심장이식의 적응증이 되는지 살펴봐야 한다.

표 1. 임시형 기계적 순환보조장치의 특성

	IABP	IMPELLA	TandemHeart	VA-ECMO
유속(L/min)	최대 0.5-1.0	2.5-5.0	2.5-5.0	3.0-7.0
기전	대동맥	좌심실→대동맥	좌심방→대동맥	우심방→대동맥
최대 유지일	9일	7-10일(2.5, CP) 2-3주(5.0)	2-3주	3-4주
카테터, Fr	7-9	12-21	15-19 동맥용 21 정맥용	14-21 동맥용 17-25 정맥용
후부하	↓	↓	↑	↑↑↑
평균동맥압	↑	↑↑	↑↑	↑↑
좌심실이완기압	↓	↓↓	↓↓	↔ 혹은 ↑
폐동맥쐐기압	↓	↓↓	↓↓	↔ 혹은 ↑
좌심실 전부하	-	↓↓	↓↓	↓
관상동맥 관류	↑	↑	-	-

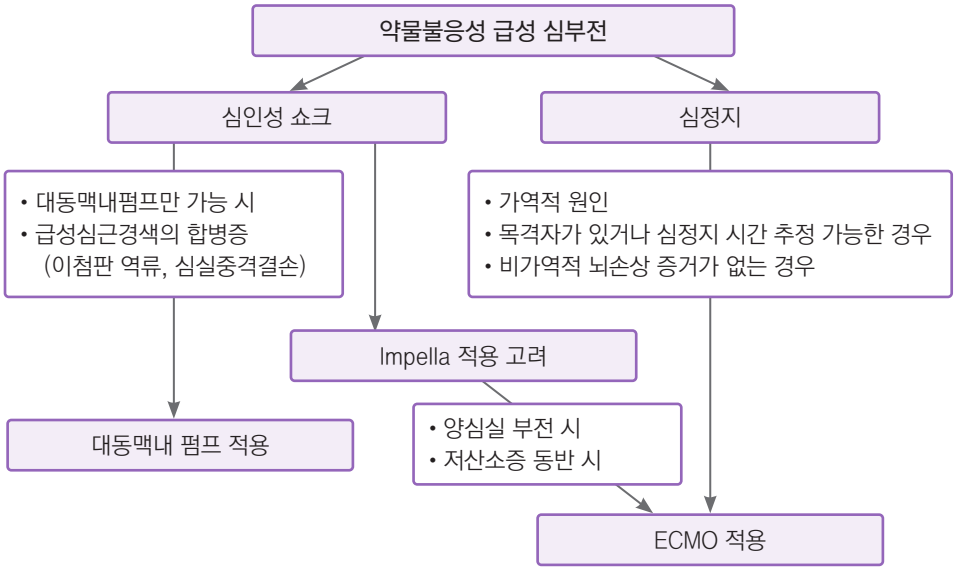

그림 1. 약물불응성 급성 심부전에서 임시형 기계적 순환보조장치의 적용

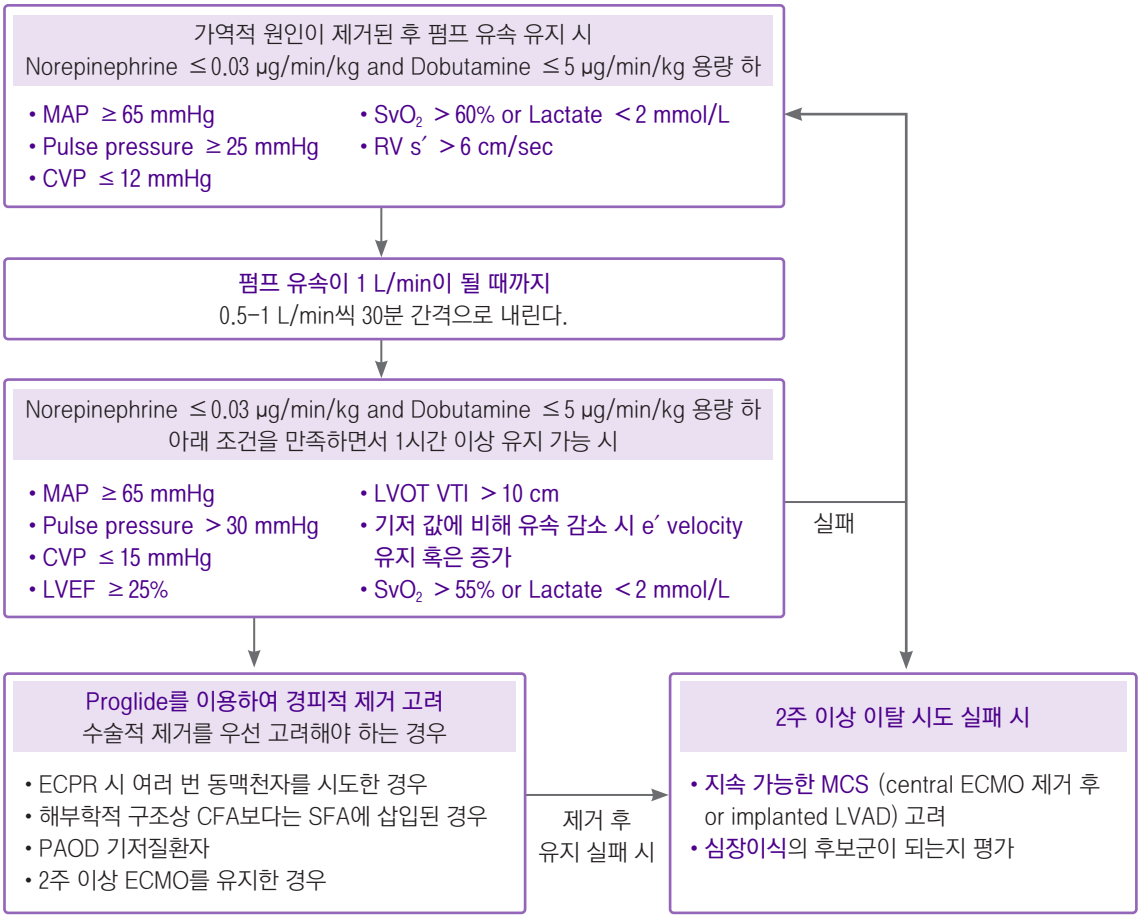

그림 2. 임시형 기계적 순환보조장치(ECMO) 이탈 알고리듬

Chapter

56 삽입형 좌심실보조장치

삽입형 좌심실보조장치(implantable left ventricular assist device, LVAD)는 약물치료의 효과가 불충분하거나 ECMO와 같은 단기적 순환보조장치로 심장 기능회복으로 이어지지 않는 경우 수명을 연장하여 삶의 질을 개선하거나 이식까지 환자의 생존을 위해서 적응이 될 수 있다. 수술 목적에 따라 이식의 가교(bridge to transplantation, BTT), 심장이식의 금기 사항 교정(bridge to candidacy, BTC), 또는 종착요법(destination therapy, DT) 등으로 나눌 수 있다(표 1).

LVAD는 INTERMACS 프로파일 2–4인 환자에서 시행할 수 있다(그림 1). 프로파일 5인 환자 중 급사나 비가역적 장기부전의 가능성이 있는 경우 또한 적용할 수 있다. 심각한 심인성 쇼크로 묘사되는 프로파일 1의 경우 LVAD보다는 ECMO 등 단기적 순환보조장치를 이용하여 환자를 안정시키는 것이 우선이다. 이후 환자의 상태에 따라서 LVAD를 시행할 수 있다. 일반적으로 LVAD가 적용될 수 있는 환자들은 아래와 같은 조건들이 있는 경우이다.

- 최적의 약물치료 및 전기생리학적 치료에도 불구하고 심한 심부전 증상이 지속되나 매우 심한 우심실부전, 정신사회적 문제 등 금기증이 없으면서 아래 조건 중 적어도 하나가 있는 경우
  - 좌심실 박출률이 25% 미만이면서 심부전으로 운동 능력이 심각히 감소되어 있어서, 최대산소섭취량(peak VO_2)이 12 mL/kg/min 미만으로 감소 혹은 예측치

표 1. 삽입형 좌심실보조장치(LVAD)의 다양한 적응증

Bridge to candidacy (BTC)	현재로써는 심장이식에 대한 금기증이 있는 환자에서 LVAD를 통해 금기증을 해결하고 최종적으로 심장이식을 시도해볼 목적.
Bridge to transplantation (BTT)	LVAD를 심장 공여자가 나올 때까지 유지하여 사망이나 비가역적인 장기 손상 등으로부터 보호하여 성공적인 심장이식을 수행하기 위한 목적.
Bridge to recovery (BTR)	보조장치 없이도 환자의 생명을 유지하는 데 문제가 없을 정도로 심장 기능이 회복되어 최종적으로 LVAD를 제거할 목적.
Destination therapy (DT)	심장이식이 불가능한 환자에서 LVAD를 사용하여 생명을 연장하는 목적.

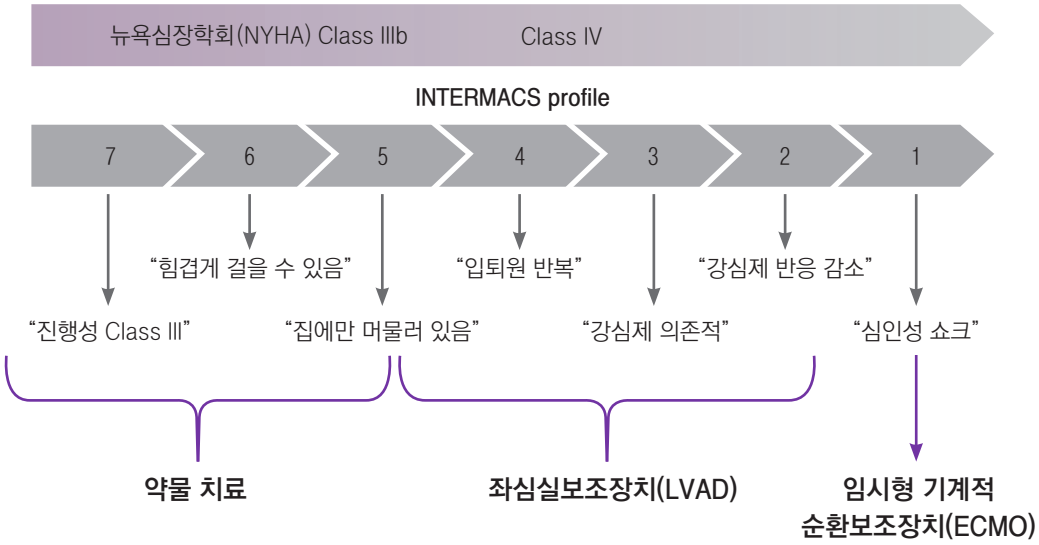

그림 1. INTERMACS 프로파일 별 치료법

의 50% 미만인 경우

- 심부전으로 최근 12개월간 3회 이상의 입원 치료를 받은 경우
- 강심제 의존적이거나 IABP, ECMO 등 단기적 순환보조장치를 제거할 수 없는 경우

• 심부전으로 인하여 장기 기능 부전이 진행되는 경우(신장기능 악화, 간기능 악화, type II 폐고혈압, 심인성 악액질)

현재 국내에서 유일하게 사용 가능한 이식형 LVAD는 Abbott사의 Heartmate3이다. 자기장 반발력을 이용한 원심형 펌프인 Heartmate3의 임상 결과는 MOMENTUM3 연구에서 잘 나타나 있다.[15] 이 연구에서 2년 생존율은 84.5%이며, 심각한 뇌졸중이나 펌프 교체 등 주요 합병증 없는 2년 생존율도 76.9%로 심장이식의 단기 성적과 동등하다고 평가될 수준이다. 그러나 LVAD는 위장관 출혈, 우심실부전, 동력전달장치 감염 등 합병증이 여전히 많으며, 충전 등의 관리와 목욕 등 삶의 질을 떨어트리는 요소가 많이 있다(표 2). 아울러 IMACS 레지스트리에 따르면 주요 합병증과 생존율 등을 모두 고려한 'living well at 1 year'는 56.8%에 불과하다.[16] 국내에서 보고된 바에 따르면 LVAD 수술 후 가장 흔한 사망의 원인은 출혈성 뇌졸중(hemorrhagic stroke)이다. 시술 후 1년째 가장 흔한 합병증은 출혈로 해외자료와 유사하고, 전체 LVAD 환자의 44%에서 발생하였으며 그 중 상당수가 위장관 출혈로 인한 입원을 경험하였다.[17] (삽입형 좌심실보조장치에서 심실 보조장치 치료술 요양급여 기준은 부록에서 참조)

표 2. MOMENTUM3 trial에서 Heartmate3 환자군의 수술 후 합병증

Median duration on LVAD support outside of hospital [interquartile]	653 days [333 to 696]
Complications	**at 2 years**
Any stroke	9.9%
Hemorrhagic stroke	4.9%
Ischemic stroke	5.6%
Disabling stroke	5%
Gastrointestinal bleeding	24.5%
Driveline infection	23.3%
Any right heart failure	34.2%
Ventricular arrhythmia	20.8%
Median duration of rehospitalization	13 days [4 to 37]

Chapter

57 심장이식

핵심 권고사항

1. 중증 심부전 환자에서 심장이식의 필요성을 평가하기 위한 목적으로 운동부하 심폐검사(cardiopulmonary exercise test)를 권고한다. (Class I, Level of evidence B)
2. 심장이식을 시행하기로 결정한 환자에 대하여 혈역학적인 상태를 평가할 목적으로 매 해마다 우심도자술을 시행하는 것을 권고한다. (Class I, Level of evidence C)

1. 심장이식의 적응증

심장이식은 중증 심부전 환자에서 생존율을 향상시키며 운동능력과 삶의 질을 향상시킬 수 있는 가장 효과적인 치료법이다.[3] 중증 심부전 환자에서 심부전에 최적화된 약물요법, 수술 혹은 삽입기구 치료에도 불구하고 심부전 증상이 조절되지 않는 경우 심장이식을 고려할 수 있다. 일반적인 심장이식의 적응증과 금기증은 표 1과 같다.[1,18,19]

심장이식의 적응증에 해당하는지 여부를 판단하기 위한 목적으로 운동부하 심폐검사를 시행하는 것은 도움이 된다.[18,19] 운동부하 심폐검사에서 적절한 운동강도 도달 여부는 호흡교환율(respiratory exchange ratio, RER) >1.05를 기준으로 한다. 최대산소 소모량(peak VO_2)이 베타차단제 미복용자에서 14 mL/kg/min 이하, 베타차단제 복용자에서 12 mL/kg/min 이하인 경우 심장이식을 고려할 수 있다. 이외에도 50세 미만의 젊은 성인과 여성에서 최대산소 소모량이 예측치의 50% 이하일 경우, VE/VCO_2 (ventilation equivalent of carbon dioxide) slope가 35를 초과하는 경우에도 이식을 고려할 수 있다.

심장이식을 준비하거나 시행하기로 결정한 환자는 주기적으로 우심도자술을 시행하여 혈역학적인 평가를 시행하는 것이 권고된다.[18,19] 우심도자술에서 폐동맥 수축기 압력이 50 mmHg 이상이거나 경폐동맥압 차이(transpulmonary pressure gradient; pulmonary

표 1. 심장이식의 적응증과 금기증

심장이식의 적응증	
적절한 약물치료와 기구 치료에도 불구하고 심부전 증상이 조절되지 않는 좌심실 박출률 감소 심부전	
뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 3b-4	
운동부하 심폐검사(cardiopulmonary exercise test)상, 1) 최대산소 소모량(peak VO_2)이 14 mL/kg/min(베타차단제 복용 환자는 12 mL/kg/min) 이하 2) 50세 미만의 젊은 성인이나 여성의 경우, 최대산소 소모량이 예측치의 50% 미만일 경우 3) VE/VCO_2 slope ＞35	
호전되지 않을 것으로 예상되는 심인성 쇼크	
급성심근경색증	
급성 심근염	
적절한 약물치료와 수술, 시술 이후에도 조절되지 않는 협심증	
심한 증상이 동반된 비후성 또는 제한성 심근병증	
항부정맥제, 기구 혹은 전극도자술에도 반응하지 않는 심실 부정맥	
고착화된 폐동맥고혈압이 없는 선천성 심장병	
전이되지 않은 심장 내 종양	
심장이식의 금기증	
나이	70세 이상의 환자는 기저 질환에 따라 상대적 금기가 될 수 있음
비만	BMI ≥35 kg/m^2
감염	현성 감염(active infection)
암	활동성 암은 절대 금기이나, 저등급(low grade) 암 혹은 치료된 암의 경우 전문가와 이식에 대해 논의 후 결정할 수 있음
당뇨병	조절되지 않는 당뇨병 혹은 당뇨병과 연관된 장기 손상
말초혈관 혹은 뇌혈관 질환	우회술 혹은 재개통술이 불가능한 말초혈관 혹은 뇌혈관 질환의 경우 이식의 절대 금기에 해당함
약물 남용	6개월 간 금연, 금주를 요하며 신경정신과 전문가와 논의가 필요함
폐고혈압	적절한 혈관 확장제 혹은 승압제 사용에도 폐혈관 저항(PVR)이 3 wood units 이상이 되는 경우 금기가 될 수 있음. 이는 심실 보조장치 사용 후 재평가할 수 있음
사회경제적 문제	순응도가 떨어지는 경우, 주위에 돌볼 수 있는 가족이 부재인 경우, 치매인 경우 금기에 해당함

capillary wedge pressure-mean pulmonary artery pressure)가 15 mmHg 이상, 혹은 폐혈관 저항(pulmonary vascular resistance, PVR)이 3 wood units(전신 동맥압이 85 mmHg 이상인 경우) 이상인 경우에는 폐동맥 확장제를 투여하여(vasodilator challenge) 폐혈관 저항

이 감소하는지 확인하여야 한다.

2. 심장이식의 현황

국내 심장이식은 최근 연 200건 가까이 시행되고 있으며 2000년 이후 꾸준하게 증가하는 추세이나 기증자의 부족으로 심장이식 시행 건수에는 제한이 있다.[20] 국내 심장이식의 1년 생존율은 90%로 보고되었으며,[20,21] 국제심폐학회에서 보고된 중앙 생존기간은 12.5년으로 보고되었다.[22] 2010년 중반까지는 강심제를 유지하는 상태에서 이식하는 환자가 90% 이상으로 대부분이었으나, 최근 좌심실보조장치의 사용이 늘어나면서 이식 전 기계적 순환보조장치의 사용이 점차 늘어나고 있다.[23] 그러나 국내 뇌사자 중 심장 기증 및 이식 진행율은 약 30% 정도로 낮은데, 기증자가 부족한 상황에서 심장이식 진행율을 높이기 위하여 더 많은 노력이 필요한 실정이다.[24]

3. 국내 심장이식 응급도

심장이식의 적응이 되는 환자는 질병관리본부 장기이식관리센터(Korean Network for Organ Sharing; KONOS)에 등록하여 이식을 대기하며, 정해진 응급도에 따라 이식 순서가 결정된다. 국내 심장이식 응급도 체계는 다음과 같다.

표 2. 국내 심장이식 응급도 (2018 개정)

응급도 순위	항목	
응급도 0	다음 중 한 가지 이상 해당하여야 함(8일 이내 재등록)	체외막형 산화기(ECMO)를 가동 중인 환자
		심부전으로 인하여 침습적 기계호흡 중인 환자
		기계적 순환보조장치*가 필요한 심실빈맥 혹은 심실세동
		삽입형 심실보조장치를 가진 환자에서 심각한 합병증†으로 중환자실에 입원하는 경우
		비삽입형 심실보조장치
응급도 1	입원한 환자이며 등록일 기준으로 다음 중 한 가지 이상 해당하는 경우 (8일 이내 재등록)	인공심장(artificial heart)
		심실보조장치(ventricular assist device)
		대동맥내 풍선 펌프(intra-aortic balloon pump)
		연속적으로 4주 이상 정맥 내 강심제를 투여 중인 환자
		연속적으로 1주 이상 고용량‡의 단일 강심제 또는 두 가지 이상의 중등도§ 이상 용량의 강심제를 투여 중인 환자

표 2. (계속)

응급도 1	입원한 환자이며 등록일 기준으로 다음 중 한 가지 이상 해당하는 경우 (8일 이내 재등록)	심실빈맥/심실세동이 자주 반복되거나 심실제세동기가 빈번하게 작동하는 경우 : 항부정맥제를 사용 중 혹은 부정맥 시술을 시행하였던 경우에 해당하며, 24시간 이내에 심실빈맥/심실세동 혹은 심실제세동기 작동이 3회 이상인 경우
응급도 2	다음 중 한 가지 이상 해당하여야 함(30일마다 재등록)	등록일 기준으로 최소 1주 이상 강심제를 투여 중이나, 응급도 1의 기준에 해당하지 않는 경우
		항부정맥제를 사용 중이거나 부정맥 시술을 시행하였던 환자에서 심실빈맥/심실세동이 나타나거나 혹은 심실제세동기가 작동한 경우
응급도 3	응급도 0, 1, 2에 해당하지 않는 경우	
응급도 7	심장이식 대기 보류인 상태	

* ECMO를 제외한 기계적 순환보조장치로 IABP 혹은 VAD.

† 혈전색전증, 심실보조장치의 감염, 심실보조장치의 부전, 반복적 심실 부정맥.

‡ 고용량의 강심제 기준: 도파민 10 μg/kg/min, 도부타민 10 μg/kg/min, 밀리논 0.75 μg/kg/min, 에피네프린 0.1 μg/kg/min, 노르에피네프린 0.1 μg/kg/min, 이소프로테레놀 0.05 μg/kg/min.

§ 중등도 용량의 강심제 기준: 도파민 5 μg/kg/min, 도부타민 5 μg/kg/min, 밀리논 0.5 μg/kg/min, 에피네프린 0.05 μg/kg/min, 노르에피네프린 0.05 μg/kg/min, 이소프로테레놀 0.03 μg/kg/min.

Chapter

58 심부전 환자의 완화의료 및 말기 돌봄 (End-of-Life care)

핵심 권고사항

1. 약물치료에 불응하는 말기 심부전 환자이면서 심장이식이나 좌심실보조장치의 적응증이 되지 않을 때는 완화의료 및 말기돌봄(End-of-Life care)이 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)
2. 모르핀과 항구토제, 충분한 산소치료, 이뇨제로 심한 울혈과 관련된 통증과 증상을 조절해 볼 수 있고 혈압을 떨어뜨리는 심부전 약제나 즉각적인 효과를 기대하기 힘든 장기적 치료제 등은 감량 또는 중단을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)
3. 윤리적 차원에서의 '인간의 존엄성'과 법적 차원에서의 진단과 치료법에 대한 자기결정권과 '생명권', 그리고 사회경제적 사항에 대해 다학제적인 논의와 검토 후에 법에서 제안하고 있는 '연명의료계획서'를 작성하는 것은 타당하다. (Class IIa, Level of Evidence C)

무의미한 삶을 연장하는 것을 연명의료라고 한다. 우리나라 65세 이상 노인 만 명을 대상으로 조사한 결과에서 전체 노인의 91.8%가 연명치료를 '반대'하고, 42.6%는 '매우 반대'하였다.[25] 이는 단순한 수명의 연장을 원하지 않는 우리 사회의 현실을 반영한 것으로 말기 심부전 환자의 연명의료와 웰다잉(well-dying)에 대한 숙고가 필요한 시점이다. 말기(또는 진행된 중증) 심부전(end-stage or advanced HF) 환자이면서 독립적인 일상생활을 유지하기 힘들고, 적절한 약물적 및 비약물적 치료에도 불구하고 증상과 삶의 질이 나빠져 반복적인 입원 치료가 필요하며, 심장 악액질 소견이 관찰되고 심장이식이나 좌심실보조장치의 적응증이 되지 않은 환자는 삶의 질 악화를 방지하기 위해 증상 완화에 중점을 두는 완화의료 및 말기돌봄(End-of-Life care)을 고려할 필요가 있다.[26]

말기 심부전 환자는 호흡곤란이나 부종, 통증, 피로감, 야간뇨 및 인지기능의 약화, 불안 및 우울, 그리고 불면증 등 다양한 증상으로 삶의 질이 훼손되고 극심한 신체적 장애로 감각과 정신작용 등이 비가역적으로 상실한 상태를 맞이할 수 있는데 이때 연명의료의 중단을 고려해 볼 수 있다.[27] 유럽심장학회에서는 환자, 의

사, 간호사와 여러 직역을 아우르는 다학제적 접근을 통해 증상을 자주 평가하여 조절하고 환자 및 가족의 삶의 질을 향상시키거나 유지하도록 하며, 환자와 가족 간의 원활한 소통이 되고, 필요에 따라 환자와 가족이 심리적 지원 및 영적 치료를 받을 수 있도록 권고하고 있다.[28]

모르핀은 호흡곤란, 통증 및 불안감을 줄이기 위해 고려해 볼 수 있으며, 변비, 구역감, 요정체, 정신 상태 변화와 같은 부작용이 있을 수 있음에 대해 설명이 필요하다.[28-30] 충분한 산소치료는 호흡곤란을 경감시킬 수 있으며 이뇨제 사용을 통해 심한 울혈과 관련된 증상을 조절한다. 혈압을 떨어뜨릴 수 있는 심부전약제는 환자의 상태에 따라 감량해 볼 수 있고, 이를 통해 낙상의 위험을 낮출 수 있다. 즉각적인 효과를 기대하기 힘든 지질강하제나 골다공증 치료제 등은 끊는 것을 고려할 수 있다. 경우에 따라서 특수한 사전돌봄계획의 수립이 필요한데 이에는 원하는 임종장소나 기존의 체내 삽입형 기구들(박동기, 제세동기 등)에 대한 작동 정지에 대한 부분이 포함될 수 있을 것이나 국내의 법규적인 현실을 감안하여 결정해야 한다.[1,31,32]

심폐소생술에 대한 환자의 사전 결정 및 계획은 문서화되어야 한다.[1,28] 우리나라는 2108년부터 임종과정에 있는 환자의 '연명의료결정에 관한 법률'이 시행 중이다. 이 법에서 '임종'은 생명의 회복을 기대할 수 없는 상태로서 죽음이 임박한 시기이고, '임종과정'은 회생의 가능성을 기대할 수 없고 치료에도 불구하고 회복되지 아니하여 급속도로 증상이 악화되어 사망에 임박한 상태를 말한다. '호스피스'는 임종 상태의 사람을 돕는 모든 활동을 칭한다.[33]

윤리적 차원에서의 인간의 존엄성과 법적 차원에서의 진단과 치료법에 대한 자기결정권과 생명권, 그리고 사회경제적 고려사항이 공존하므로 다학제적인 논의와 검토가 있은 후에 법에서 제안하고 있는 연명의료계획서를 작성하는 것이 추천된다. 호스피스와 연명의료중단에 대한 결정에 관한 모든 행위는 기본적으로 다음의 3가지 원칙이 적용되어야 한다.[33]

1. 환자의 인간으로서의 존엄과 가치를 침해받아서는 안 된다.
2. 환자는 최선의 치료를 받고 자신의 상병 상태와 예후 및 향후 본인에게 시행될 의료행위에 대해 분명히 알고 스스로 결정할 권리를 갖는다.
3. 의료인은 환자에게 최선의 치료를 제공하고 호스피스와 연명의료 및 연명의료중단 등의 결정에 관하여 정확하고 자세히 설명하며 그에 따른 환자의 결정을 존중하여야 한다.

종종, 응급한 경우에 간단한 DNR (Do not resuscitation) 서식으로 연명의료를 유보하는 형식을 대체하는 경우가 있으나, 이는 우리나라 법적 현실에서 인정되지 않는 서식이므로 응급환자에 대해서는 연명의료법의 적용이 어려운 면이 있다.

우리나라는 보건복지부령으로 호스피스 완화의료 및 말기 돌봄이 필요한 환자를 위한 입원형 전문기관이 지정되어 있고 해마다 이용률이 증가 추세에 있다. 하지만 대부분 말기 암환자 중심으로 운영되어 말기 심부전 환자를 위한 호스피스 완화의료는 현실적으로 원활한 이용이 어려운 상태로 이에 대한 시설 및 인력확충에 대한 의학적이고 사회적인 논의가 필요하다.

참고문헌

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42:3599-726.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62:e147-239.
3. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20:1505-35.
4. Cowie MR, Filippatos GS, Alonso Garcia M de LA, et al. New medicinal products for chronic heart failure: advances in clinical trial design and efficacy assessment. Eur J Heart Fail. 2017;19:718-27.
5. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. J Heart Lung Transplant. 2008;27:1065-72.
6. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. J Heart Lung Transplant. 2009;28:535-41.
7. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017;136:e232-68.
8. Baran DA, Grines CL, Bailey S, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. Catheter Cardiovasc Interv. 2019;94:29-37.
9. Jentzer JC, van Diepen S, Barsness GW, et al. Cardiogenic Shock Classification to Predict Mortality in the Cardiac Intensive Care Unit. J Am Coll Cardiol. 2019;74:2117-28.
10. 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.
11. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39:119-77.
12. Keebler ME, Haddad EV, Choi CW, et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiogenic Shock. JACC Heart Fail. 2018;6:503-16.
13. Kim D, Jang WJ, Park TK, et al. Echocardiographic Predictors of Successful Extracorporeal Membrane Oxygenation Weaning After Refractory Cardiogenic Shock. J Am Soc Echocardiogr. 2021;34:414-422.e4.
14. Kim D, Park Y, Choi KH, et al. Prognostic Implication of RV Coupling to Pulmonary Circulation for Successful Weaning From Extracorporeal Membrane Oxygenation. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14:1523-31.
15. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, et al. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. N Engl J Med. 2018;378:1386-95.
16. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, et al. Third Annual Report From the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: A comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant. 2019;38:352-63.
17. Park Y, Kim D, Yang JH, et al. Clinical outcome in

patients with end-stage heart failure who underwent continuous-flow left ventricular assist devices in a single center. Korean J Intern Med. 2021;37:340-9.
18. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. J Heart Lung Transplant. 2016;35:1-23.
19. Kim K-J, Cho HJ, Kim MS, et al. Focused Update of 2016 Korean Society of Heart Failure Guidelines for the Management of Chronic Heart Failure. International Journal of Heart Failure. 2019;1:4-24.
20. Park JJ, Lee CJ, Park SJ, et al. Heart Failure Statistics in Korea, 2020: A Report from the Korean Society of Heart Failure. International Journal of Heart Failure. 2021;3:224-36.
21. Kim D, Choi JO, Oh J, et al. The Korean Organ Transplant Registry (KOTRY): Second Official Adult Heart Transplant Report. Korean Circ J. 2019;49:724-37.
22. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. J Heart Lung Transplant. 2019;38:1056-66.
23. Kim IC, Youn JC. Understanding the Current Status of Korean Heart Transplantation Based on Initial KOTRY Report. Korean Circ J. 2017;47:858-60.
24. Kim IC, Youn JC, Lee SE, et al. Donor Heart Utilization in Korea. International Journal of Heart Failure. 2020;2:254-63.
25. 정경희, 강은나, 김경래, et al. 2017년도 노인실태조사. 보건복지부 한국보건사회연구원; 2017.
26. Sahlollbey N, Lee CKS, Shirin A, et al. The impact of palliative care on clinical and patient-centred outcomes in patients with advanced heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail. 2020;22:2340-6.
27. Pearlman RA, Jonsen A. The use of quality-of-life considerations in medical decision making. J Am Geriatr Soc. 1985;33:344-52.
28. Hill L, Prager Geller T, Baruah R, et al. Integration of a palliative approach into heart failure care: a European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. Eur J Heart Fail. 2020;22:2327-39.
29. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, et al. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure--a pilot study. Eur J Heart Fail. 2002;4:753-6.
30. Oxberry SG, Bland JM, Clark AL, et al. Repeat dose opioids may be effective for breathlessness in chronic heart failure if given for long enough. J Palliat Med. 2013;16:250-5.
31. 최진호, 전은석. 약물 불응성 말기 심부전의 최신 치료. 대한의사협회지. 2008;51:306-16.
32. Oh CJ. Treatment of Advanced Heart Failure: Beyond Medical Treatment. The Korean Journal of Medicine. 2012;82:658-66.
33. 박소연. 연명 치료의 결정. Korean Journal of Medicine(구 대한내과학회지). 2018;93:75-9.

급성 심부전

Part V

Chapter

59 급성 심부전

1. 급성 심부전의 정의 및 악화인자

급성 심부전(acute HF)은 심부전의 증상 혹은 징후가 빠르게 발현되고 급속히 악화되어 신속한 치료가 필요하며, 응급실로 내원하거나 예기치 못하게 입원을 하게 되는 경우가 많다. 급성 심부전이 의심되면 진단을 위한 검사를 즉시 시작하면서 동시에 치료를 시행해야 한다.

심부전을 처음 진단받았는데 급성 심부전의 형태인 경우를 신생(new onset) 급성 심부전이라고 한다. 이와 달리 보상기전이 적절히 이루어져 무증상으로 지내던 만성 심부전 환자의 증상 혹은 징후가 급격히 악화되는 경우를 비대상성 급성 심부전(acute decompensated heart failure)이라고 한다. 국내 급성 심부전 환자를 대상으로 한 코호트 연구에 의하면 52% 정도가 신생 급성 심부전으로 확인되었고 나머지 48%는 만성 심부전의 악화였다.[1]

심부전 환자를 비대상성 상태로 만드는 악화인자는 다양하며(표 1),[2] 이러한 인자들은 만성 심부전 환자에서 급성 악화를 야기할 수 있다. 급성 심부전 환자의 중증도 및 입원 치료의 경과는 악화인자, 과거 심장병, 기저 질환 여부에 따라 복합적으로 작용한다.

표 1. 급성 심부전의 악화인자

악화인자	
급성관상동맥증후군	감염(감염성 심내막염 포함)
부정맥(빈맥: 심방세동, 심실빈백, 서맥: 전도장애)	수술 및 수술 합병증
과도한 혈압 상승	교감신경 항진, 스트레스심근병증
저염/수분제한 약물복용 불이행	대사성 호르몬장애(예: 갑상선기능 이상, 당뇨병케토산증, 부신피질기능장애, 임신 및 주산기 관련 이상)
독성 물질(알코올, 각성제)	뇌혈관 손상
약물(예: 비스테로이드항염증제, 스테로이드, 심장독성 항암제)	급성 구조적 손상: 심근파열을 유발하는 급성관상동맥증후군(심실외벽파열, 심실중격파열, 급성 승모판막 역류), 흉벽 손상 혹은 관상동맥중재술, 심내막염에 의한 급성 판막 인공판막 부전, 대동맥박리증 혹은 혈전증
만성폐쇄성폐질환의 악화	
폐색전증	

2. 급성 심부전의 예후

신생 급성 심부전 환자가 병원 내 사망률은 더 높으나 일단 호전되어 퇴원한 이후에는 사망률과 재입원율이 더 낮다. 국내 연구에서 원내 사망률은 4.8%였고, 퇴원한 환자의 경우 1개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년 사망률은 각각 3.3%, 8.4%, 12.6%, 18.2%, 27.6%, 36.7%였다.[1] 1개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년 이내의 재입원율은 각각 7.0%, 13.5%, 17.9%, 23.1%, 30.3%, 36.0%였다.[1]

3. 급성 심부전의 진단

급성 심부전의 진단은 환자가 병원에 방문하면 즉시 시행되어야 하며, 환자의 상태를 평가하고 급성 심부전의 가역적인 원인, 악화인자 및 생명을 위협하는 동반질환을 진단하고 치료하는 것을 목표로 한다(그림 1).

임상적인 징후와 증상에 더하여, 심전도와 심초음파검사를 시행해야 한다. 흉부 방사선 촬영, 폐초음파는 특히 나트륨이뇨펩타이드(natriuretic peptides) 측정이 불가능한 경우에 급성 심부전을 확진하는데 도움이 될 수 있다.

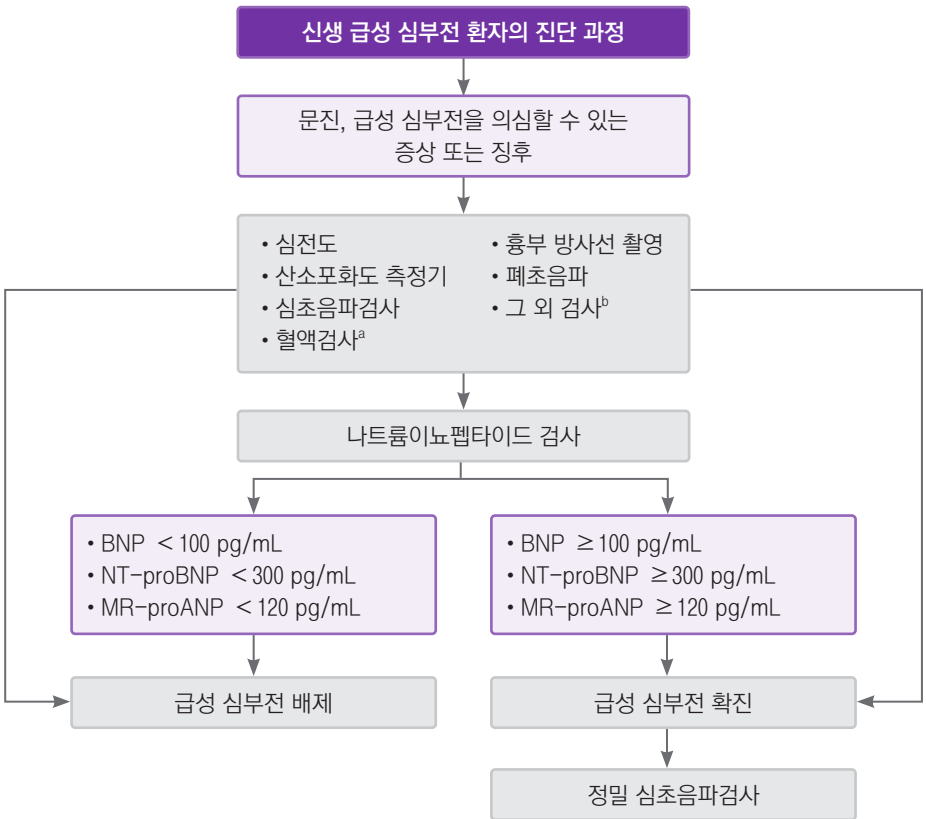

그림 1. 신생 급성 심부전 환자의 진단적 접근

a. 혈액검사에는 트로포닌, 혈청 크레아티닌, 전해질, 혈액요소질소, 갑상선자극호르몬, 간기능 검사, D이합체, 프로칼시토닌, 동맥혈 가스분석, 젖산이 포함된다.
b. 급성관상동맥증후군이 의심되는 경우 관상동맥조영술, 폐색전증이 의심되는 경우 흉부 컴퓨터단층촬영을 시행한다.

(1) 혈액학적 검사

급성 심부전 환자에서 혈액 요소 질소, 혈청 크레아티닌, 전해질은 환자 상태에 따른 치료에 유용하며,[3] 간수치 상승은 나쁜 예후를 시사한다.[4] 갑상선기능저하증과 항진증 모두 급성 심부전의 악화인자이기 때문에, 새롭게 진단된 급성 심부전 환자에서 갑상선자극호르몬 검사를 반드시 시행해야 한다. 동맥혈 가스분석과 젖산, 수소이온 농도(pH)는 호흡 곤란을 호소하거나 심인성 쇼크 상태의 환자에서 측정하는 것이 도움이 된다. 트로포닌 상승은 급성 심부전 환자에서 명확한 심근허혈 또는 협착성 관상동맥질환이 없는 경우에도 관찰될 수 있고, 급성 관상동맥 증후군이 급성 심부전의 원인이 될 수 있으므로 측정하는 것을 권고한다.[5] 산소포화도 측정은 급성 심부전 증상을 호소하는 모든 환자에게 적용해야 하며 초반 몇 시간 혹은 며칠 동안은 지속적인 감시가 필요하다.[6]

(2) 나트륨이뇨펩타이드(BNP 또는 NT-proBNP 또는 MR-proANP)

혈장 나트륨이뇨펩티드는 진단이 확실하지 않을 때 필수적이며, 나트륨이뇨펩타이드값이 정상인 경우 급성 심부전을 배제할 수 있다. 급성 심부전 배제 기준은 BNP <100 pg/mL, NT-proBNP <300 pg/mL, MR-proANP <120 pg/mL이다.[7] 주의할 점은 이러한 나트륨이뇨펩타이드가 상승하는 심장성 또는 비심

표 2. 급성 심부전 환자의 진단 검사

검사	임상적 의미	권고 수준
심전도	부정맥, 심근허혈 확인	권고함
흉부 방사선	울혈, 폐렴 확인	권고함
심초음파	심장 구조이상 확인	권고함
나트륨이뇨펩티드	울혈 확인, 높은 음성예측도	권고함
트로포닌	관상동맥증후군 확인, 예후 예측	권고함
혈청 크레아티닌, 전해질	치료 상태 모니터링	권고함
갑상선 호르몬	원인 확인	권고함
헤모글로빈, 철분 상태*	급성 심부전 치료에 도움, 예후 예측	권고함
젖산	관류 상태 평가	저관류 상태 의심 시 권고함
동맥혈가스검사	호흡 부전 여부 평가	호흡 부전 상태 시 권고함
프로칼시토닌	폐렴 동반 여부 확인	폐렴이 의심될 시 고려할 수 있음
D 이형 접합체	폐동맥 색전증 스크리닝	폐동맥 색전증이 의심되는 경우에 시행
폐 초음파	울혈 확인, 예후 예측	고려할 수 있음

*Ferritin, transferrin saturation을 측정한다. 자세한 내용은 빈혈 부분 참조.

장성 요인(표 3)이 있기 때문에 나트륨이뇨펩타이드 상승만으로 급성 심부전을 진단해서는 안 되며 임상 양상과 기타 검사실 소견을 함께 고려해야 한다. 급성기 중증 비대상성 심부전, 비만, 일시적인 폐 부종 혹은 우심부전인 경우 나트륨이뇨펩타이드가 낮게 검출될 수 있고, 신장 기능 부전이 동반된 경우 높게 검출될 수 있다.[8]

4. 급성 심부전의 분류

급성 심부전은 임상 상태에 따라 4개 군으로 분류할 수 있으며 서로 중복되는 부분이 있을 수 있다(표 4). 신체검사를 통해 울혈 상태 및 조직 관류 상태에 따라 구분하며 각 군에 맞는 치료가 필요하다(그림 2).

표 3. 나트륨이뇨펩티드 상승의 심장성 또는 비심장성 원인

심장성 원인		비심장성 원인	
심부전	급성관상동맥증후군	고령	허혈성 뇌경색
폐색전증	심근염	지주막하 출혈	신장기능 장애
좌심실 비대	비후성 또는 제한성 심근병증	간기능 장애 (주로 복수 동반의 간경변)	중증 대사성 및 호르몬 이상 (갑상선 중독증, 당뇨병케토산증)
판막성 심장병	선천성 심장병	부종양성 증후군	만성폐쇄성폐질환
빈맥성 부정맥	심장 둔상	중증 감염병	중증 화상
심율동전환 제세동기 쇼크	심장 수술	빈혈	
폐고혈압			

표 4. 급성 심부전의 세부 분류

	급성 비대상성 심부전	급성 폐부종	단독 우심부전	심인성 쇼크
작용 기전	좌심실 기능부전 나트륨과 수분의 신장 저류	후부하 상승 또는 좌심실 이완기 장애 판막성 심장병	우심실 기능부전 또는 전모세혈관 폐고혈압	심한 심장 기능부전
증상의 주요 원인	체액 축적, 심실내 압력 증가	폐로 체액이 재분배되어 급성 호흡부전 발생	중심정맥압 상승과 전신 관류저하	전신 관류저하
발병 양상	서서히(수일에 걸쳐)	급성(수 시간)	서서히 혹은 급성	서서히 혹은 급성
혈역학적 이상 소견	LVEDP와 PCWP 상승 정상 혹은 낮은 심박출량 정상 혹은 낮은 수축기 혈압	LVEDP와 PCWP 상승 정상 심박출량 정상 혹은 높은 수축기 혈압	RVEDP 상승 낮은 심박출량 낮은 수축기 혈압	LVEDP와 PCWP 상승 낮은 심박출량 낮은 수축기 혈압
임상 소견	온-습 혹은 냉-습	온-습	냉-습	냉-습

표 4. (계속)

	급성 비대상성 심부전	급성 폐부종	단독 우심부전	심인성 쇼크
치료	이뇨제 강심제/혈관수축제 (말초 관류저하/저혈압이 있는 경우) 필요시 임시 기계적 순환보조 또는 신대체요법	이뇨제 혈관이완제	말초 부종에 대해 이뇨제 강심제/혈관수축제 (말초 관류저하/저혈압이 있는 경우) 필요시 임시 기계적 순환보조 또는 신대체요법	강심제/혈관수축제 임시 기계적 순환보조 신대체요법

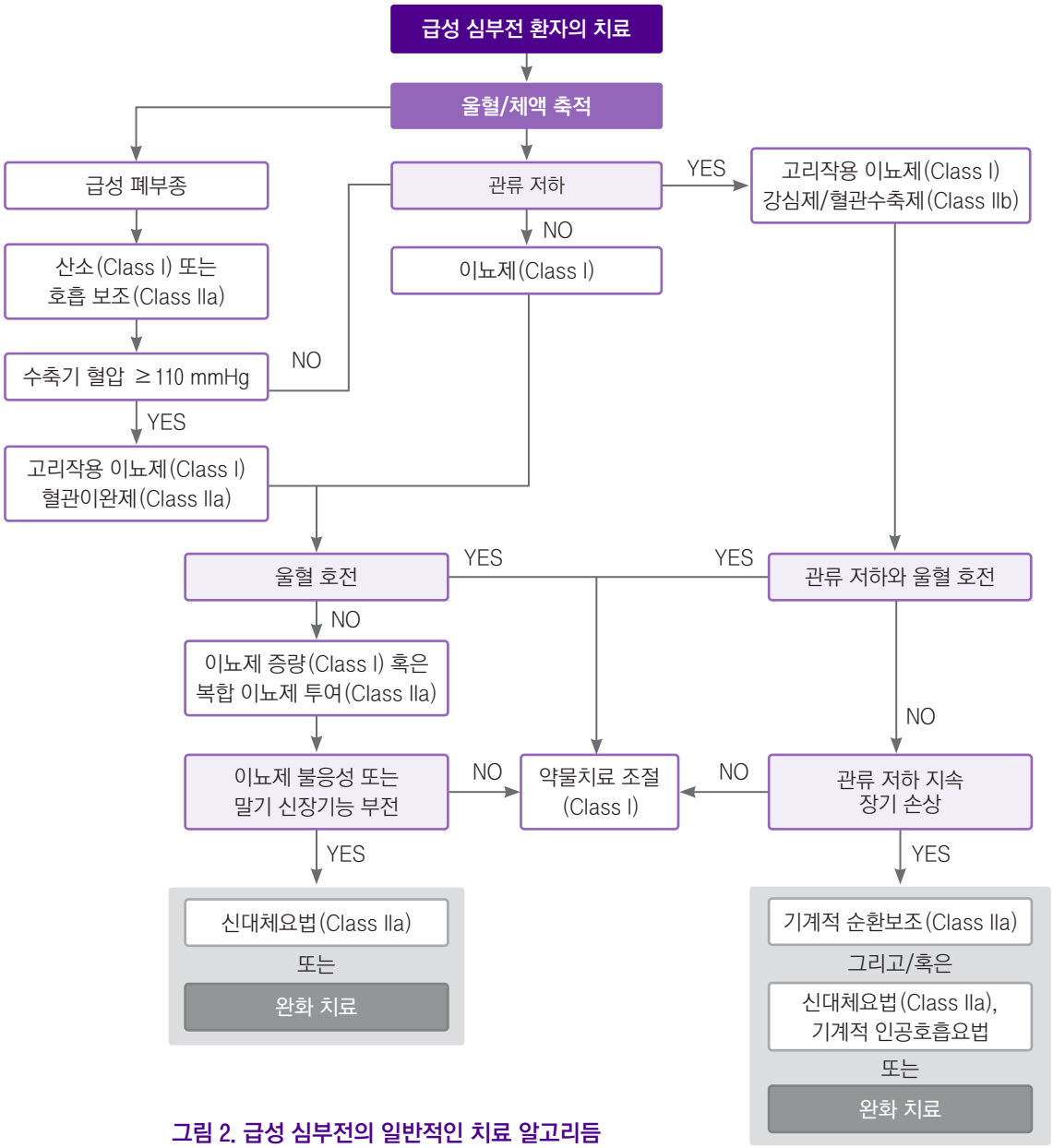

그림 2. 급성 심부전의 일반적인 치료 알고리듬

Chapter

60 급성 심부전의 모니터링

핵심 권고사항

1. 급성 심부전 환자에서 활력징후(혈압, 심박수, 호흡수, 체온) 및 산소포화도를 지속적으로 모니터링해야 한다. (Class I, Level of Evidence C)
2. 환자를 만날 때마다 증상(기좌호흡)과 징후(경정맥 확장, 말초부종, 체중 증가)의 평가를 통해 환자의 체액 상태(volume status)를 확인하며 수액 투입과 체액 배출을 정확하게 기록해야 한다. (Class I, Level of Evidence C)
3. 주사용 이뇨제 혹은 레닌-안지오텐신-알도스테론계 차단제 치료를 시작할 때는 신장기능 및 혈중 전해질을 매일 혹은 자주 측정해야 한다. (Class I, Level of Evidence C)
4. 표준 치료에도 불구하고 증상이 지속되고 체액 상태, 관류 상태, 전신 또는 폐혈관 저항이 불확실한 경우, 낮은 수축기 혈압, 신장기능 악화, 강심제 사용 필요, 기계순환보조 또는 심장이식이 요구되는 경우, 동맥 카테터를 통한 모니터링은 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)
5. BNP 또는 NT-proBNP 및/또는 심장 트로포닌의 측정은 급성 비대상성 심부전의 예후 및 중증도 확립을 위해 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)

영상 기술의 발전과 진단 검사의 가용성 증가에도 불구하고 급성 심부전 환자에서 주의 깊은 신체검사는 환자 평가의 기본이면서 아주 중요한 과정으로 남아 있다.

급성 심부전의 증상에는 운동 시 호흡곤란, 기좌호흡, 발작성 야간 호흡곤란, 말초부종, 복부 불편감 등이 있는데 급성 심부전으로 내원하는 환자의 90% 이상에서 호흡곤란을 호소하므로 증상의 호전이 치료 효과를 모니터링하는데 매우 중요하다. 기좌호흡은 심부전 악화에 의한 증상으로 그 민감도가 약 90% 정도이며 폐모세혈관쐐기압 상승과 연관성이 많다.[9] 증상 호전과 함께 객관적인 울혈의 호전을 평가하기 위해 체중, 경정맥압, 수포음 청진 그리고 부종의 측정이 중요하다.[10] 이런 신체검사는 질병의 중증도에 대한 정보를 제공하고 체액 상태 및 관류

의 적절성을 평가할 수 있다. 체중은 일정한 시간에 표준화 저울을 사용하여 매일 측정하는 것이 좋다. 경정맥압은 우심방압을 반영하는 것으로 이를 통해 좌심실 충만압인 폐모세혈관쐐기압을 간접적으로 확인할 수 있는데 이는 가장 유용한 체액 상태를 확인할 수 있는 방법이다.[10-13] 청진을 통한 심음 및 폐포음의 확인도 매우 중요하며 이와 함께 흉부 방사선 검사를 통해 추가적으로 폐울혈을 확인할 수 있다.

고리작용 이뇨제 및 레닌-안지오텐신-알도스테론계 차단제는 사구체 여과율을 감소시키고 전해질 불균형을 유발할 수 있기 때문에 신장기능 및 전해질의 측정이 중요하다. 또한 과도한 이뇨제 사용으로 저혈압이 발생할 수도 있다. 이뇨제는 칼륨과 마그네슘의 고갈을 유발할 수 있으며, 이는 환자가 심각한 심장 부정맥을 일으키기 쉽다.[14] 두 가지 이뇨제를 함께 사용하면 전해질 고갈의 위험이 현저히 높아지기 때문에 주의가 필요하다.

일상적인 폐동맥 카테터 삽입술은 권장되지 않는다.[15,16] 혈역학적 모니터링은 임상적으로 불확실한 체적 상태를 가진 환자와 초기 치료에 불응성인 환자, 특히 심장 내 충전 압력(filling pressure)이 높은 경우에 적응이 되며 환자의 임상 변화를 빠르게 이해하고 정확하게 진단하는 중요한 방법이 된다. 따라서 적절한 치료에도 불구하고 저혈압이 지속되거나 신장기능이 악화되는 경우, 심장이식 또는 MCS 장치의 사용을 고려하는 경우에 적극적인 활용으로 임상적인 도움이 될 수 있다. CHAMPION (CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III HF Patients) 연구를 통해 폐동맥 압력 모니터링을 통해서 뉴욕심장학회(NYHA) 기능등급 III 심부전 환자에서 주요 약제의 용량 조절 및 이뇨제 용량의 변화가 많았고 그로 인한 환자의 심부전 입원을 감소시킬 수가 있었다. 폐동맥 압력 모니터를 통해서 심부전 입원이 28% 감소하였다.[17,18] 하지만 최근의 GUIDE-HF (haemodynamic-GUIDEed management of Heart Failure) 연구에서 비교적 경미한 심부전 환자(NYHA 기능등급 II 혹은 III이면서 동시에 이전 심부전 입원력이 없음)의 경우에 도움이 될 수 있으며, NYHA 기능등급 IV의 심한 심부전 환자와 COVID-19 시기의 연구에서는 다른 결과가 나왔기 때문에 후속 연구를 좀 더 기다려야 한다.[19]

나트륨이뇨펩타이드(BNP, NT-proBNP), troponin 같은 심장 바이오마커는 급성 심부전의 예후를 결정하는 주요한 검사이다. Troponin은 급성심근경색증에서 대표적으로 상승하지만, 심부전의 상황에서도 심근의 허혈이 지속되거나 심근의 괴사가 진행될 경우 상승할 수 있다. 이런 바이오마커 결과에 따른 임상적인 치료가 환자의 예후 개선과의 관계에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.

Chapter

61 이뇨제

핵심 권고사항

1. 주사용 고리(loop)작용 이뇨제는 체액과다 상태로 입원한 모든 급성 심부전 환자에서 증상 완화를 위해 사용해야 한다. (Class I, Level of Evidence C)
2. 경구용 이뇨제를 복용하지 않던 환자의 주사용 고리작용 이뇨제 초기 권장 용량은 푸로세미드 20-40 mg이며, 이미 복용하던 만성 심부전 환자의 급성 악화에서는 최소한 복용 중인 약제와 동등한 용량을 권고한다. (Class I, Level of Evidence B)
3. 주사용 이뇨제는 간헐적 주사 또는 지속 주입 모두 가능하며, 용량과 기간은 환자의 증상과 임상적 상태에 따라 조절해야 한다. (Class I, Level of Evidence B)
4. 주사용 고리작용 이뇨제 사용 시 신장기능 및 혈중 전해질 측정과 함께 배뇨량과 소변 나트륨 측정을 통한 이뇨제 반응 적절성 평가가 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)
5. 고리작용 이뇨제와 티아지드(thiazide)계 이뇨제의 병합요법은 고리작용 이뇨제 증량에도 반응이 없는 저항성 부종 환자에게 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence C)

이뇨제는 급성 심부전의 치료에 매우 중요한 위치를 차지하며, 염분과 수분의 신장 배설을 증가시켜 체액 과부하와 울혈을 완화시킨다. 아직 이뇨제 사용이 사망률에 미치는 영향에 대한 무작위 대조연구는 없어 근거 수준은 낮으나, 대부분의 심부전 연구들은 충분한 이뇨제 사용이 바탕이 된 상태에서 수행되었다. 또한 여러 연구에서 이뇨제는 환자의 심부전 악화 위험을 감소시키고 운동 능력을 향상시켰다고 보고된 바 있다.[20]

이뇨제는 좌심실 박출률과 관계없이 울혈 증상 및 징후가 있는 모든 심부전 환자의 치료 과정에서 가장 먼저 투여되어야 한다. 이뇨제 치료의 목표는 최저 용량으로 정상 체액 상태를 달성하고 유지하는 것이다. 체액 과다의 증상이 존재하거나 비록 증상이 없지만 심한 저혈압(수축기 혈압 <90 mmHg) 또는 심각한 신장기능 장애 등은 과도한 이뇨제 사용에 따른 저혈량증으로 인하여 발생 혹은 악화될 수 있으므로 정상 체액 상태와 저혈량증 상태에서는 이뇨제 감량 및 중단을 고려해야 한다.[21]

1. 이뇨제 사용 시 고려사항

티아지드(thiazide)계 이뇨제는 신장기능이 보존되어 있고 울혈 증상이 경미한 환자에게 사용할 수 있다. 고리(loop)작용 이뇨제는 티아지드계 이뇨제보다 빠른 작용 시간과 더 강력한 이뇨 작용을 하고 있다. 따라서 대부분의 심부전 환자는 증상이 심하고 지속적인 신장기능 악화 때문에 고리작용 이뇨제를 필요로 한다. 정맥투여 이뇨제는 초기 급성 심부전 치료에서 매우 중요한 역할을 하는데, 특히 고리작용 이뇨제는 빠른 작용 시간과 강력한 이뇨 작용 때문에 가장 흔히 사용된다. 이뇨제의 최적 용량, 시기 및 투여 방법 등에 대한 연구 결과는 적다. 따라서 정맥투여 이뇨제 치료 시 저용량으로 시작해 이뇨제 반응을 평가하면서 효과가 충분하지 않을 때 용량을 점차 증가시켜 나가는 방법이 적절할 수 있다.

환자가 입원 전 이미 경구 이뇨제를 복용 중이라면 기존 하루 복용량의 1–2배에 해당하는 용량의 푸로세미드 또는 등가 용량의 토르세미드를 정맥 투여하도록 한다. 처음 이뇨제를 투여하는 경우라면 시작 용량으로 푸로세미드 20–40 mg 또는 토르세미드 10–20 mg을 정맥 투여할 수 있다.[21,22] 푸로세미드는 하루 2–3회 일시주입(bolus) 또는 연속 주입으로 투여할 수 있다. 연속 주입의 경우 조기에 안정 상태에 도달하기 위해 부하 용량을 사용할 수 있다.

2. 반응 평가

이뇨제 반응은 충분한 소변량과 함께 하루 0.75–1.0 kg 정도의 체중감소를 목표로 한다. 이뇨제 반응은 이뇨제 치료 시작 직후부터 평가해야 하며 2시간 또는 6시간 후 일회소변(spot urine) 나트륨 함량이나 시간당 소변량을 측정하여 평가할 수 있다. 충분한 이뇨제 반응은 2시간 후 일회소변 나트륨이 50–70 mEq/L 초과 또는 첫 6시간 동안 시간당 소변량 100–150 mL 초과인 경우로 정의할 수 있다.[21-23]

이뇨제 반응이 충분하지 않은 경우 고리작용 이뇨제의 정맥 투여량을 최대용량까지 2배씩 증량하면서 이뇨제 반응을 추가로 평가한다.[21] 푸로세미드의 경우 하루 최대용량은 400–600 mg이며 심각한 신장기능 저하 환자에서 1,000 mg까지도 고려할 수 있다. 고리작용 이뇨제 용량을 2배로 증량한 뒤에도 이뇨제 반응이 충분하지 않은 경우(시간당 소변량 100 mL 미만), 다른 작용기전이 있는 티아지드, 메톨라존, 아세타졸라미드와 같은 기타 이뇨제와 병합요법을 고려할 수 있다. 이러한 병합요법은 순차적인 네프론 억제를 통해 상승작용을 일으키며, 최근 개정된 해외 심부전 가이드라인에서는 이뇨제 저항성 환자에서 병합요법의 권고수준이 상향된 바 있다. 하지만 이러한 병합요법은 혈청 전해질과 신장기능에 대한 세심한 모니터링이 필요하다(그림 1).[21,24,25] 이러한 전략은 조기부터 반복적으로 이뇨제 반응을 평가하면서 잦은 용량 조정을 통해 탈수나 혈청 크레아티닌 증가를 유발할 가능성이 적기 때문에 비교적 낮은 고리작용 이뇨제 용량으로 치료를 시작할 수 있다. 고리작용 이뇨제는 충분한 이뇨 효과가 달성되면 점진적으로 감량해야 한다.

경구 이뇨제로의 전환은 환자의 임상 상태가

안정적일 때 고려할 수 있다. 퇴원 후에도 지속되는 울혈 상태는 사망과 재입원의 주요 예측인자이기 때문에 퇴원 전 충분한 울혈 완화가 이루어지도록 주의를 기울여야 할 필요가 있고, 울혈이 완화된 뒤에도 울혈 예방에 필요한 최저 용량의 이뇨제는 지속적으로 투여해야 한다.[26-29] 퇴원 후에도 환자들은 울혈 증상 및 일일 체중을 모니터링하면서 이뇨제 용량을 스스로 조정하도록 교육해야 한다. 또한 안지오텐신 수용체-네프릴리신억제제(ARNI), 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제) 및 나트륨-포도당 공동수송체2(SGLT2) 억제제와 같은 약물들은 이뇨 작용을 하고 있으므로 이러한 약물들과 이뇨제를 함께 사용하는 경우 과도한 이뇨 효과를 주의해야 한다.[30,31]

급성 심부전으로 응급실 내원 시, 내원 후 빠른 시간 내에 이뇨제를 투여할 경우 양호한 임상 결과를 가져온다고 보고되었으나,[32] 국내 관찰연구에서는 이뇨제 투여까지의 시간과 사망률은 연관성이 없는 것으로 보고되어 아직 결론을 내리기는 어려울 것으로 보인다. 향후 대규모 전향적 연구가 필요할 것이다.[33]

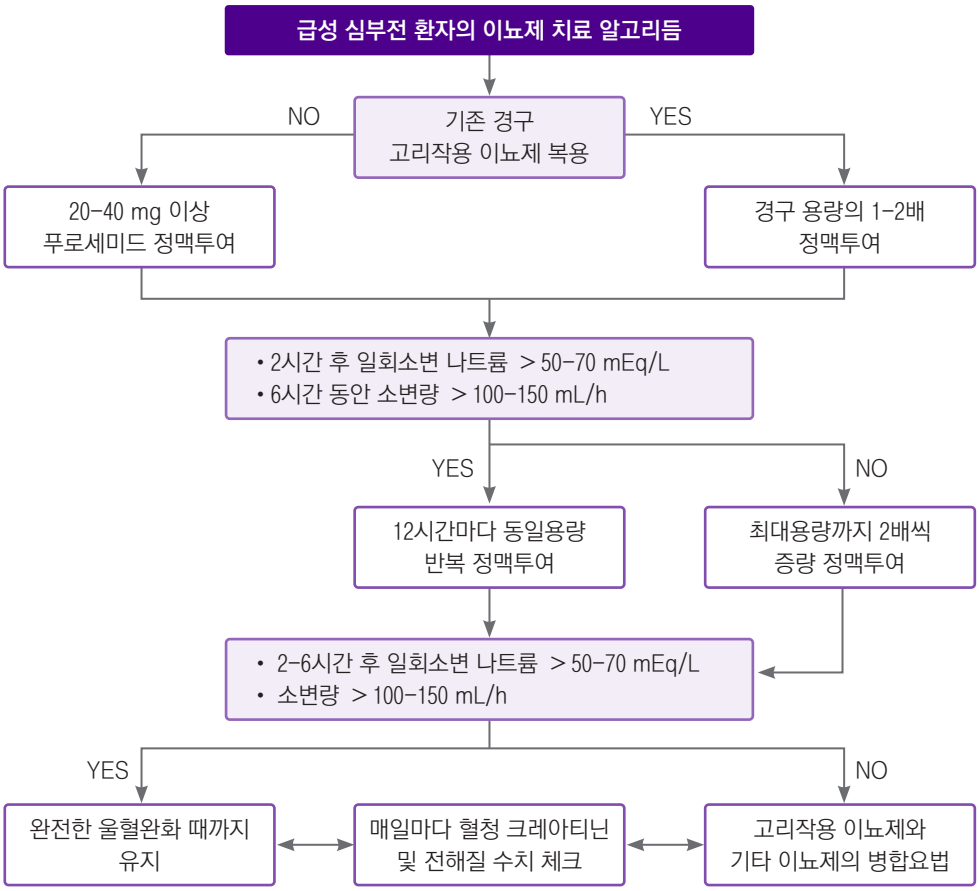

그림 1. 급성 심부전 환자의 이뇨제 치료 알고리듬

Chapter

62 혈관확장제 및 기타 약제들

핵심 권고사항

1. 주사용 혈관확장제는 수축기 혈압 >110 mmHg인 급성 심부전 환자에서 증상 및 울혈 개선을 위해 사용하는 것을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence B)
2. 혈전증 예방을 위한 항응고요법은 심부정맥혈전증 및 폐색전증의 위험을 낮추기 위해 권고한다. (Class I, Level of Evidence A)
3. 마약류의 통상적인 사용은 조절되지 않는 심한 통증이나 불안이 있는 경우가 아니라면 추천되지 않는다. (Class III, Level of Evidence C)

1. 주사용 혈관확장제

주사용 혈관확장제, 즉 나이트레이트, 니트로푸루시드는 동맥과 정맥 혈관 확장을 유발하며 이는 심장으로 돌아오는 전부하를 줄여 울혈을 감소시키고, 후부하를 감소시켜 일회 심박출량을 증가시킴으로써 심부전 증상을 완화시킨다. 나이트레이트의 사용은 주로 말초 정맥을 확장을 유발한다. 니트로푸루시드는 동맥과 정맥을 모두 확장하는 효과를 보이며, 주로 후부하 증가로 인한 폐부종이 발생한 환자에서 이뇨제보다 더 효과적일 수 있다.[34,35] 그러나 최근 급성 심부전 초기에 적극적인 혈관확장제의 사용이 일반적인 심부전 치료와 비교하여 사망 및 심부전으로 인한 재입원율을 감소시키지는 못하였다.[36] 75세 이상의 급성 심부전 환자를 대상으로 시행한 무작위배정 임상시험에서도 응급실에서 일반적인 치료에 나이트레이트 볼루스 주사치료를 추가한 환자군은 일반적인 치료를 받은 환자군에 비해 생존 퇴원일수 및 사망률에 유의한 차이를 보여주지 못하였다.[37] 따라서 현재까지는 급성 심부전 환자의 치료에 있어 주사용 혈관확장제 치료의 임상적 근거는 부족하다.[38]

주사용 혈관확장제는 수축기 혈압 >110 mmHg인 급성 심부전 환자에서 증상 및 울혈

표 1. 급성 심부전에서 사용하는 주사용 혈관확장제

혈관확장제	용량	주된 부작용	기타
니트로글리세린	10–20 μg/min로 시작, 200 μg/min까지 증량	저혈압, 두통	지속 사용 시 내성
질산 이소소르비드	1 mg/h로 시작, 10 mg/h까지 증량	저혈압, 두통	지속 사용 시 내성
니트로푸루시드	0.3 μg/kg/min로 시작, 5 μg/kg/min까지 증량	저혈압, 티오시안산염 독성	빛 과민성

개선을 위해 사용하는 것을 고려할 수 있다. 주사 혈관확장제를 사용할 때는 저혈압에 주의해야 하며, 따라서 일반적으로는 저용량부터 시작하여 혈압과 임상 증상에 따라서 용량을 증량한다. 좌심실비대 또는 중증의 대동맥판막 협착증을 동반한 환자에서는 주의 깊은 혈역학적 모니터링이 필요하다.[39,40]

2. 혈전증 예방을 위한 항응고요법

심부전 악화로 입원한 환자 혹은 다른 내과적 문제로 입원한 만성 심부전 환자에서 혈전색전 예방을 위한 항응고요법은 항응고요법의 금기증이 있거나 이미 항응고제를 사용하고 있는 경우가 아니라면 심부정맥혈전증 및 폐색전증의 위험을 낮추기 위해 추천된다.[41,42] 미분획헤파린, 저분자량헤파린 또는 와파린, NOAC과 같은 다른 항응고제를 사용할 수 있으나, 출혈 위험 또한 증가하므로 사용시 주의가 필요하다.

3. 마약류

마약류는 호흡곤란과 불안 증세를 호전시켜주고 비침습적 양압환기를 하는 환자에서 진정제로 사용할 수 있다. 고용량에서는 오심, 저혈압, 서맥, 호흡저하 등의 부작용이 나타날 수 있다. 후향적 연구들에서 모르핀의 투여가 기계환기 빈도, 입원기간, 중환자실 입원율, 사망률을 증가시킨 결과를 보여주어 급성 심부전에서 마약류의 통상적인 사용은 추천되지 않는다.[43,44] 조절되지 않는 심한 통증이나 불안증이 있는 경우 혹은 증상 완화가 필요한 상황에서만 선택적으로 사용할 수 있다.

4. 디곡신 및 항부정맥제

디곡신은 저혈압으로 베타차단제를 사용할 수 없거나 혹은 베타차단제 사용에도 불구하고 심박수가 분당 110회 이상인 심방세동 환자에서 고려할 수 있다.[45,46] 이전에 디곡신을 사용하지 않았던 환자의 경우 0.25–0.5 mg 볼루스 주사를 사용할 수 있다. 하지만 고령, 신장기능 이상, 디곡신 대사에 영향을 미치는 다른 약제를 사용 중일 경우 유지용량을 예측하기 어려우므로 디곡신 농도 측정이 권고된다. 아미오다론은 심방세동에 동반된 빈맥 조절 및 심실 부정맥을 억제하기 위해 사용할 수 있다.

Chapter

63 강심제와 혈관수축제

핵심 권고사항

1. 저혈압과 함께 주요 장기의 관류 저하 증거가 있는 경우, 수액치료를 포함한 표준치료에 반응이 없을 때 말초 관류와 주요 장기 기능을 유지하기 위하여 강심제의 사용을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence C)
2. 증상을 동반한 저혈압 및 전신 관류 저하가 없다면, 급성 심부전에서 일괄적으로 강심제를 사용해서는 안 된다. (Class III, Level of Evidence C)
3. 심인성 쇼크의 상황에서 혈압의 상승과 주요 장기 관류를 유지하기 위하여 혈관수축제를 사용할 수 있고 우선적으로 노르에피네프린을 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of Evidence B)

급성 심부전 환자의 일부에서는 낮은 심박출량과 저혈압에 기인한 주요 장기 관류 저하가 동반되는 경우가 있으며, 이런 경우 혈압을 유지하고 관류 회복을 위하여 강심제 및 혈관수축제의 사용이 필요하다. 각각의 약제는 혈관과 심장의 α, β 수용체에 결합하는 방식에 따라 작용 기전이 다르며, 특성에 따라 사용상의 주의가 필요하다(표 1).[47]

1. 강심제

강심제는 심박출량을 증가시키는 기전으로 심기능 저하가 동반된 상황에서 사용할 수 있다. 도부타민은 주로 β1 수용체에 작용하여 심근 수축력을 증가시켜 심박출량을 증가시키는 효과가 있다. 하지만 동시에 심박수도 증가시켜 치명적인 부정맥, 심근허혈을 유발하는 부작용도 있다. 또한 도부타민은 혈관의 β2 수용체에 작용하여 말초혈관을 확장시키는데, 이 작용이 지나칠 경우 오히려 혈압을 감소시킬 수 있으므로 주의가 필요하다. 현재까지 주사용 강심제 사용에 대한 임상적 효용성에 대한 근거는 부족하다. 도부타민의 경우 급성 심부전 환자에서 혈역학적 지표의 호전을 보여주었다는 보고가 소규모 연구에서 있으나, 대규모 연구에서는

표 1. 강심제 및 혈관수축제의 작용기전과 혈역학적 효과

약제	사용 용량	반응 수용체				혈역학적 반응
		α1	β1	β2	Dopamine	
승압제/강심제						
도파민	0.5–2 μg/kg/min	–	+	–	+++	CO↑
	5–10 μg/kg/min	+	+++	+	++	CO↑↑, SVR↑
	10–20 μg/kg/min	+++	++	–	++	CO↑, SVR↑↑
노르에피네프린	0.05–0.4 μg/kg/min	++++	++	+	–	CO↑, SVR ↑↑
에피네프린	0.01–0.5 μg/kg/min	++++	++++	+++	–	CO↑↑, SVR↑↑
페닐에페드린	0.1–10 μg/kg/min	+++	–	–	–	SVR↑↑
바소프레신	0.02–0.04 U/min	혈관 평활근 V1 수용체				SVR↑↑, PVR↔
Inodilators						
도부타민	2.5–20 μg/kg/min	+	++++	++	–	CO↑↑, SVR↓, PVR↓
이소프로테레놀	2–20 μg/min	–	++++	+++	–	CO↑↑, SVR↓, PVR↓
밀리논	0.125–0.75 μg/kg/min	Phosphodiesterase-3 억제제				CO↑, SVR↓, PVR↓

Modified from Circulation 2017;136:e232-e268.

효과가 없는 것으로 보고된 바 있고 밀리논 또한 비슷한 연구 결과를 보여주었다.[48,49]

포스포디에스테라제 길항제인 밀리논은 β 수용체에 작용하지 않기 때문에, 이론적으로 베타차단제를 사용하고 있는 경우에도 심박출량을 증가시킬 수 있으며, 폐동맥 저항을 낮출 수 있다는 장점이 있다. 하지만 전신 혈압저하가 발생할 수 있어 특히 쇼크 환자에서는 주의가 필요하다.

2. 혈관수축제

혈관수축제는 말초동맥을 수축시켜 혈압을 상승시키고 주요 장기들로 가는 혈류를 유지시키는 작용을 한다. 노르에피네프린, 에피네프린 및 도파민이 가장 많이 사용되며 강심제와 유사하게 심근 수축력을 증가시키는 효과도 있다. 그러나 말초혈관 수축작용으로 인한 좌심실 후부하를 증가시킬 수 있어 중증의 심부전과 심인성 쇼크에서는 강심제와 같이 사용하는 것을 고려해야 하는 경우가 많다. 장기적으로 사용하면 강심제와 마찬가지로 부정맥, 심근허혈의 악화와 같은 부작용이 증가한다.

심인성 쇼크의 치료에 있어 도파민과 노르에피네프린을 비교한 SOAP II 연구에서 도파민의 사용은 노르에피네프린에 비해 부정맥 발생 위험이 더 높고 사망률을 증가시키는 것으로 알려졌다.[50] 이에 근거하여 유럽심장학회(ESC)

의 최근 심부전 진료지침에서는 심인성 쇼크 환자에서 혈관수축제 사용 시 노르에피네프린을 우선적으로 사용할 것을 권고하고 있다(Class IIb, Level B). 하지만, 미국심장협회(AHA)에서는 노르에피네프린과 도파민을 모두 1차 약제로 사용할 수 있고, 맥박수가 빠르거나 부정맥이 우려되는 경우에는 노르에피네프린을 우선적으로 고려하도록 언급하고 있다.[47,51] 급성 심근경색증으로 인한 심인성 쇼크 환자에 있어 노르에피네프린과 에피네프린 사용을 비교한 소규모 연구에서는 에피네프린 사용군이 노르에피네프린 사용군에 비해 혈역학적 지표의 개선은 없었고, 높은 심박수와 젖산 혈증의 악화와 연관이 있어 노르에피네프린에 비해 장점이 없는 것으로 알려졌다.[52]

바소프레신은 혈관의 V1 수용체에 작용하는 혈관수축제로, 폐동맥압 상승을 유발하지 않는 효과 때문에 우심부전에 사용해 볼 수 있다는 이론적 배경이 있으나,[53] 약제의 특성상 심박출량 증가의 효과는 없고, 후부하를 심하게 증가시킬 수 있어 심인성 쇼크에 우선적으로 사용하기는 어렵다.

3. 강심제 및 혈관수축제의 사용 방침

충분한 수액 치료를 포함한 표준치료에도 저혈압과 관류 저하가 지속되는 경우 강심제와 혈관수축제의 사용을 고려해야 한다. 심인성 쇼크가 동반한 급성 심부전 상황에서 혈관수축제가 필요한 경우 우선적으로 노르에피네프린을 고려하고 충분한 혈압(mean BP 65–70 mmHg)이 유지되도록 약제의 용량을 조절한다. 혈압이 유지되더라도 심한 심박출량 저하가 동반되어 주요 장기의 관류 저하가 있다면 강심제를 같이 사용하는 것이 도움이 될 수 있다. 이 경우 도부타민, 밀리논을 고려할 수 있으나 약제의 말초혈관 확장 특성으로 혈압이 오히려 저하될 수 있으므로 주의가 필요하다(표 2).[54]

강심제와 혈관수축제는 저용량부터 시작해야 하며 철저한 혈역학적 모니터링을 하면서 용량을 증량해야 한다. 이는 약제로 인한 치명적인 부정맥의 발생, 심근허혈의 악화, 그리고 사망률을 증가시키는 등의 부작용이 발생할 수 있기 때문이다. 국내 전·후향적 관찰연구가 강심제 및 혈관수축제의 사용과 심인성 쇼크 환자 사망률의 관계를 연구한 바 있지만,[55] 현재까지 약제의 적정 용량 및 사용 기간, 감량 시점, 혈관수축제와 강심제의 병합 및 추가 사용 등에 대한 연구나 근거 사항은 매우 부족하다.

급성 심부전 환자를 대상으로 한 KorAHF 연구에서도 강심제, 혈관수축제의 사용은 나쁜 예후와 연관성이 있었는데, 특히 초기 수축기 혈압이 90 mmHg 이상인 환자에서 강심제, 혈관수축제를 사용하는 경우 의미 있는 사망률의 증가를 보여 정상 혈압 환자에서 상기 약제의 사용에는 많은 주의를 기울여야 한다.[56] 일반적으로 급성 심부전, 심인성 쇼크의 원인 질환을 치료하고 주요 장기의 관류 저하가 개선될 때까지 강심제, 혈관수축제를 최소의 용량으로 최소한의 기간 동안 사용하는 것이 권고된다.[57] 또한 약제에 불응성을 보이거나 불응성이 예상되는 경우에는 초기부터 순환보조기구의 사용을 염두에 두는 것이 좋다.

표 2. 강심제와 혈관수축제의 적응증과 고려사항

약제	적응증	고려사항
페닐에페드린	다양한 형태의 쇼크	후부하를 증가시키므로 심기능 저하 시 주의가 필요
노르에피네프린	쇼크에서 1차 약제로 가장 흔히 사용	심인성 쇼크에서 도파민보다 우선적으로 사용, 패혈증 쇼크에서 이득이 다수 증명됨
에피네프린	아나필락틱 쇼크에서 1차, 대부분 쇼크에서 2차 약제로 사용	2차 약제로의 근거가 Surviving Sepsis Guideline에서 비롯됨
도파민	대부분 쇼크에서 2차 약제로 사용	SOAP II 연구에서 도파민을 1차 약제로 사용할 경우 부정맥과 사망률이 증가함을 보고함
바소프레신	대부분 쇼크에서 2차 약제로 사용	단일 용량 사용, 저나트륨혈증
도부타민	심인성 쇼크에서 흔히 사용	저혈압 발생 가능성

Modified from JAHA 2019;8:e011991.

Chapter

64 퇴원 준비

핵심 권고사항

1. 심부전으로 입원한 환자에서 퇴원 전 울혈의 징후가 해결되었는지 평가해야 한다. (Class I, Level of Evidence C)
2. 퇴원 전 근거 중심의 최적화된 경구 약물치료를 시작해야 한다. (Class I, Level of Evidence C)
3. 울혈 상태와 내약성을 평가하고, 약제를 조절하기 위해 퇴원 후 1-2주 이내에 추적 관찰할 것을 권고한다. (Class I, Level of Evidence C)
4. 철결핍*이 동반된 심부전 환자에서 증상을 개선시키고 재입원을 줄이기 위해 ferric carboxymaltose 치료가 도움이 될 수 있다. (Class IIa, Level of Evidence B)

2020년 발표된 '심부전 팩트 시트 2020'에 따르면, 심부전으로 입원한 환자의 생존율은 1년, 5년, 10년, 15년이 각각 75%, 55%, 40%, 30%였으며, 이는 외래에서 안정적으로 유지되는 심부전 환자의 생존율에 비해 현저히 낮은 수치이다. 특히, 심부전 악화로 입원 치료를 받게 되면 퇴원 직후 사망률과 재입원율이 높은 '불안정한 시기(vulnerable phase)'가 발생한다.[58] 따라서 퇴원을 고려할 때는 급성 악화인자에 대한 평가와 교정이 잘 되었는지, 울혈을 비롯한 심부전의 증상과 징후가 호전되었는지 등을 확인해야 한다. 그리고 제세동기 등 기구치료가 필요한 것은 아닌지 고려해야 하며, 퇴원 전에 적절한 치료 목표를 설정하고 식생활, 체중관리, 신체활동, 생활습관 등에 대한 교육을 받는 것이 중요하다.[59] 바쁜 진료 환경에서 여러 가지 항목들을 놓치지 않고 잘 확인하는 것이 쉽지 않은데, '심부전 퇴원 전 체크리스트'(그림 1)를 활용하는 것이 유용하다.

* 철결핍의 정의: 혈청 페리틴 농도가 100 ng/mL 미만 또는 혈청 페리틴 농도가 100-299 ng/mL이면서 transferrin saturation (TSAT)이 20% 미만.

심부전 퇴원 전 체크리스트

KSHF 202001_cV1 Endorsed by Korean Society of Heart Failure 요약본

환자 번호 / 이름 / 나이 / 성별: _____ / _____ / _____ / _____ 진료과 / 교수 / 주치의: _____ / _____ / _____

퇴원 일자: _____ #HD: _____ 외래 F/U 일자: _____

	LVEF (%)	측정일자
Most recent		
The first		
The lowest		

Classification of HF
* ☐ De novo ☐ ADHF
* ☐ HFrEF ☐ HFmrEF ☐ HFpEF
☐ HFiEF (현재EF > 40%, 과거EF ≤ 40%)

NYHA class (퇴원 시점)
☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

다음 항목에 대하여 만족한다면 퇴원을 고려 하십시오

☐ 심부전 유발 및 악화 요인이 규명됨
☐ 모든 주사 약제가 경구 제제로 안정적으로 전환되었음
☐ 심각한 Congestion이 해소되었고 Euvolemic 상태에 도달하였음
☐ Initiation of Guideline-Directed Medical Therapy (GDMT)
☐ 신장 기능이 안정적이고 정상에 가까운 전해질 상태를 보임
☐ 증상성 앙와위 저혈압/기립성 저혈압/어지럼증이 나타나지 않음

퇴원 전에 다음 항목을 모두 체크하십시오	예	아니오	사유
Co-morbidities에 대해 확인하였습니까?	☐	☐	
심부전의 Etiology에 대해 확인하였습니까?	☐	☐	
ADHF에 대한 원인이 파악되었습니까? (예) ACS,부정맥, 감염, poor compliance, 신기능 악화, NSAID 복용, 혈압조절 안됨 등)	☐	☐	
혈압이 조절되고 있습니까?(< 140/90 mmHg)	☐	☐	
퇴원시 심부전 약제			
ACEI 또는 ARB를 처방 받았습니까? (EF ≤ 40%)	☐	☐	
ACEI 또는 ARB를 대신하여 ARNI를 처방 받았습니까?(EF ≤ 40%; ACEI/ARB+(BB or MRA or 이뇨제) ≥ 4주)	☐	☐	
β-blocker를 처방 받았습니까? (EF ≤ 40%)	☐	☐	
알도스테론길항제(MRA)를 처방 받았습니까? (EF ≤ 35%; Cr ≤ 2.5, K ≤ 5.5로 안정적)	☐	☐	
Ivabradine을 처방 받았습니까? (EF ≤ 40%; NSR, OMT ≥ 4주; BB 최대허용량에도 or BB 금기이며 HR ≥ 75bpm)	☐	☐	
항응고 요법을 받았습니까?(심방세동/조동, mechanical valve, LV 내 혈전 등)	☐	☐	
PRN 이뇨제에 대해 처방 받았습니까? (≥ 2kg/3day이면 사용 고려 안내)	☐	☐	
Device 관련 사항			
ICD에 대해 삽입을 고려하였습니까? (EF ≤ 35%, MI > 40일, OMT > 3달)	☐	☐	☐ 해당없음 ☐ 기타
CRT에 대해 삽입을 고려하였습니까? (EF ≤ 35%, OMT > 3달, QRS ≥ 130ms & NSR with LBBB or AF; QRS ≥ 150ms & NSR with non-LBBB))	☐	☐	☐ 해당없음 ☐ 기타
환자 교육 및 재활			
식생활 관리(저염식) 및 수분 섭취 제한에 대하여 안내하였습니까?	☐	☐	
매일 체중/혈압/맥박 측정에 대하여 안내하였습니까?	☐	☐	
심부전 증상 악화 시 대처법에 대하여 안내하였습니까?	☐	☐	
적정한 강도의 신체 활동/운동량에 대하여 상담하였습니까?	☐	☐	
현재 또는 최근(지난 1년간 금연한) 흡연자에 대하여 금연을 권고하였습니까?	☐	☐	☐ 해당없음
과다한 알코올 섭취의 위험성에 대해 교육하였습니까?	☐	☐	
치료법과 복용 약물에 대해 충분히 안내하였습니까? (발생 가능한 이상반응, 복용 이유, 순응도의 필요성)	☐	☐	
심부전 환자를 위한 교육 자료를 배부하였습니까?	☐	☐	

퇴원 환자의 추적 관리 계획 (다음항목에 대해 F/U 일정 잡은 경우 체크) ☐ 전해질/혈액학적 수치 추적 검사 ☐ EKG ☐ X-ray

검토자 MD: _____ **검토 일자:** _____ **검토 시간:** _____

ACEI, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitior: ACS, Acute Coronary Syndrome: ADHF, Acute Decompensated Heart Failure: AF, Atrial Fibrillation: AFL, Atrial flutter: ARB, Angiotensin Receptor Blocker: ARNI, Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor: AVR, Accelerated ventricular rhythm: BB, Beta Blocker: BP, Blood Pressure: CABG, Coronary Artery Bypass Graft: Cix, Contraindication: CMP, Cardiomyopathy: COPD, Chronic obstructive pulmonary disease: DM, Diabetis melitus: EKG, Electrocardiogram: Hb, Hemoglobin: HD, Hospitalized days: HR, Heart Rate: KSHF, Korean Society of Heart Failure: LBBB, Left Bundle Branch Block: LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction: MI, Mitral Infarction: MRA, Mineralcorticoid Receptor Antagonist: NSAID, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug: NSR, Normal Sinus Rhythm: NYHA, New York Heart Association: OMT, Optimal Medical Therapy: PCI, Percutaneous Coronary Intervention: PRN, as needed: RA, Right Atrium

References 1. 만성 심부전 진료지침, 2018 업데이트, 대한심부전학회 2. 급성심부전 레지스트리 (KorAHF) 성과집 2010-2018, 국립보건연구원 3. 대한민국 보험급여 기준. Last Reviewed: Dec 9, 2019 4. American Heart Association. Target:HF Strategies and Clinical Tools. Last Reviewed: June 13, 2018. http://www.heart.org/ 5. Ponikowski P, et al. Eur Heart J. 2016;37:2129-200.

그림 1. 심부전 퇴원 전 체크리스트 2020년 버전(대한심부전학회 홈페이지 www.kshf.or.kr) – 2022년 상반기 내 업데이트 예정

1. 퇴원 전 울혈 평가

급성 심부전 환자 중 퇴원할 때 체중 감소가 미미하거나 울혈이 지속되는 상태로 퇴원하는 경우가 있다. ESC-EORP-HFA HF-LT Registry에 따르면, 급성 심부전으로 입원치료 후 퇴원한 환자 중 30.9%가 울혈이 남아 있는 상태였으며, 이들은 울혈이 없는 환자에 비해 1년 사망률이 유의하게 높았다.[60] 따라서 심부전으로 입원한 환자의 울혈을 해소하기 위해 이뇨제를 포함한 적절한 치료를 최적화해야 하고, 퇴원 전 울혈의 징후가 남아 있는 것은 아닌지 평가해야 한다.

2. 퇴원 전 약제 최적화

급성 심부전으로 입원한 환자는 금기가 없는 한 퇴원 전에 근거 중심의 최적화된 약물치료를 시작해야 한다.[22,61] 특히, 퇴원 시 안지오텐신전환효소억제제/안지오텐신수용체차단제 및 베타차단제를 처방하는 것이 예후를 개선시키는 것으로 확인되었다.[61,62] 안지오텐신수용체-네프릴리신억제제(ARNI)의 경우에는 PIONEER-HF 연구를 통해 급성 심부전으로 입원한 박출률 감소 심부전 환자에서 혈역학적으로 안정한 상태(6시간 이상 수축기 혈압 100 mmHg 이상 유지되고, 정맥주사 이뇨제를 증량하지 않고, 정맥주사 혈관확장제를 사용하지 않을 때, 24시간 이상 정맥주사 승압제를 사용하지 않을 때)에서 사용하였을 때 에날라프릴과 비교하여 안전성에 유의한 차이가 없었고, NT-proBNP 수치는 더 의미 있게 감소시키는 것으로 확인되었다.[63] 이후 TRANSITION 연구에서는 급성 심부전으로 입원한 박출률 감소 심부전 환자에서 퇴원 전 상태가 안정되었다면 ARNI를 비교적 일찍 시작하는 것도 적절하다는 근거를 제시하였다.[64]

국내 급성 심부전 환자 5,625명을 대상(KorAHF registry)으로 분석한 연구에 따르면, 퇴원할 때 안지오텐신전환효소억제제/안지오텐신수용체차단제 및 베타차단제, 염류코르티코이드 수용체 길항제(알도스테론 길항제)의 처방률은 각각 68.8%, 52.2%, 46.6%로,[1] 좀 더 개선이 필요한 것으로 확인되었다.

심부전 환자에서 철결핍이 흔하고 예후와 관련되어 있다는 것이 잘 알려져 있는데, 최근 발표된 AFFIRM-AHF 연구에 따르면, 급성 심부전(좌심실 박출률 50% 미만)으로 입원치료를 받은 환자에서 철결핍이 동반된 경우 주사 철분제(ferric carboxymaltose)를 투여한 군이 위약군에 비해 심부전으로 인한 입원이 26% 유의하게 감소하는 것이 확인되었다.[65] 이전 진료지침에서 심부전 환자가 철결핍이 동반된 경우 증상을 개선시키고 삶의 질을 향상시키기 위해 철분제를 권고하였지만, 현재는 증상 개선뿐 아니라 심부전으로 인한 재입원을 줄이기 위해 Ferric carboxymaltose 치료를 고려해야 한다.

3. 퇴원 후 경과관찰

퇴원 후 울혈 상태, 내약성(drug tolerance)을 평가하고, 새로운 약제를 시작하거나 기존

약제의 용량을 조절하기 위해 퇴원 후 1–2주 이내, 비교적 조기에 추적 관찰할 것을 권고한다.[66] 심부전으로 입원 치료 후 퇴원 7일 이내에 병원을 방문하는 것이 30일 이내 재입원율을 낮추는 것으로 보고된 바 있다.[67]

퇴원 후 외래 방문 시 평가해야 할 항목에는 심부전의 증상과 징후, 체액 상태, 혈압, 심박수, 혈액검사(신장기능, 전해질, 가능하면 BNP 또는 NT–pro BNP) 등이 포함되어야 하며 임상적인 평가와 검사 결과들을 바탕으로 심부전 약제를 지속적으로 최적화하는 것이 필요하다.

참고문헌

1. Lee SE, Lee HY, Cho HJ, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Acute Heart Failure in Korea: Results from the Korean Acute Heart Failure Registry (KorAHF). Korean Circ J. 2017;47:341-53.
2. Kawai S, Shimada T. Inflammation in takotsubo cardiomyopathy? Inquiry from "Guidelines for Diagnosis and Treatment of Myocarditis (JCS 2009)." J Cardiol. 2014;63:247-9.
3. Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, et al. Hypochloremia, Diuretic Resistance, and Outcome in Patients With Acute Heart Failure. Circ Heart Fail. 2016;9:e003109.
4. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. Eur Heart J. 2013;34:742-9.
5. Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, et al. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020;22:1298-314.
6. Masip J, De Mendoza D, Planas K, et al. Peripheral venous blood gases and pulse-oximetry in acute cardiogenic pulmonary oedema. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2012;1:275-80.
7. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1191-200.
8. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019;21:715-31.
9. Teuteberg JJ, Lewis EF, Nohria A, et al. Characteristics of patients who die with heart failure and a low ejection fraction in the new millennium. J Card Fail. 2006;12:47-53.
10. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. JAMA. 1989;261:884-8.
11. Chakko S, Woska D, Martinez H, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. Am J Med. 1991;90:353-9.
12. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, et al. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. J Am Coll Cardiol. 1993;22:968-74.
13. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, et al. Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. Circ Heart Fail. 2008;1:170-7.
14. Steiness E, Olesen KH. Cardiac arrhythmias induced by hypokalaemia and potassium loss during maintenance digoxin therapy. Br Heart J. 1976;38:167-72.
15. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. JAMA. 2005;294:1625-33.
16. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA. 2005;294:1664-70.
17. Costanzo MR, Stevenson LW, Adamson PB, et al. Interventions Linked to Decreased Heart Failure Hospitalizations During Ambulatory Pulmonary Artery Pressure Monitoring. JACC Heart Fail. 2016;4:333-44.
18. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. Lancet. 2011;377:658-66.
19. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF):

a randomised controlled trial. Lancet. 2021;398:991-1001.
20. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol. 2002;82:149-58.
21. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, et al. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. Eur Heart J. 2019;40:3605-12.
22. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur J Heart Fail. 2015;17:544-58.
23. Damman K, Ter Maaten JM, Coster JE, et al. Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. Eur J Heart Fail. 2020;22:1438-47.
24. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, et al. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. Eur J Heart Fail. 2018;20:1591-600.
25. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, et al. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. JACC Heart Fail. 2020;8:157-68.
26. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. J Card Fail. 2016;22:753-60.
27. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. Eur Heart J. 2013;34:835-43.
28. Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2016;18:328-36.
29. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. Eur Heart J. 2015;36:1437-44.
30. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21:137-55.
31. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail. 2019;21:337-41.
32. Matsue Y, Damman K, Voors AA, et al. Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2017;69:3042-51.
33. Park JJ, Kim SH, Oh IY, et al. The Effect of Door-to-Diuretic Time on Clinical Outcomes in Patients With Acute Heart Failure. JACC Heart Fail. 2018;6:286-94.
34. Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. Lancet. 1998;351:389-93.
35. Levy P, Compton S, Welch R, et al. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. Ann Emerg Med. 2007;50:144-52.
36. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322:2292-302.
37. Freund Y, Cachanado M, Delannoy Q, et al. Effect of an Emergency Department Care Bundle on 30-Day Hospital Discharge and Survival Among Elderly Patients With Acute Heart Failure: The ELISABETH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324:1948-56.
38. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, et al. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2018;20:332-41.
39. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. J Am Coll Cardiol. 2008;52:200-7.
40. Khot UN, Novaro GM, Popović ZB, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. N Engl J Med.

2003;348:1756-63.
41. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146:278-88.
42. Tebbe U, Schellong SM, Haas S, et al. Certoparin versus unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in patients hospitalized because of heart failure: a subgroup analysis of the randomized, controlled CERTIFY study. Am Heart J. 2011;161:322-8.
43. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, et al. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. Emerg Med J. 2008;25:205-9.
44. Gil V, Domínguez-Rodríguez A, Masip J, et al. Morphine Use in the Treatment of Acute Cardiogenic Pulmonary Edema and Its Effects on Patient Outcome: A Systematic Review. Curr Heart Fail Rep. 2019;16:81-8.
45. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, et al. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. PLoS One. 2018;13:e0193924.
46. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? J Am Coll Cardiol. 2003;42:1944-51.
47. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017;136:e232-68.
48. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. J Am Coll Cardiol. 2003;41:997-1003.
49. Lewis TC, Aberle C, Altshuler D, et al. Comparative Effectiveness and Safety Between Milrinone or Dobutamine as Initial Inotrope Therapy in Cardiogenic Shock. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2019;24:130-8.
50. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362:779-89.
51. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42:3599-726.
52. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2018;72:173-82.
53. Gordon AC, Wang N, Walley KR, et al. The cardiopulmonary effects of vasopressin compared with norepinephrine in septic shock. Chest. 2012;142:593-605.
54. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. J Am Heart Assoc. 2019;8:e011991.
55. Choi KH, Yang JH, Park TK, et al. Differential Prognostic Implications of Vasoactive Inotropic Score for Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock According to Use of Mechanical Circulatory Support. Crit Care Med. 2021;49:770-80.
56. Kang J, Cho HJ, Lee HY, et al. Effects of Widespread Inotrope Use in Acute Heart Failure Patients. J Clin Med. 2018;7:E368.
57. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020;22:1315-41.
58. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. Nat Rev Cardiol. 2015;12:220-9.
59. Naylor M, Brooten D, Jones R, et al. Comprehensive discharge planning for the hospitalized elderly. A randomized clinical trial. Ann Intern Med. 1994;120:999-1006.
60. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2019;21:1338-52.
61. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, et al. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. Eur J Heart Fail. 2018;20:345-54.
62. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, et al. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analy-

sis. JACC Heart Fail. 2015;3:647-53.
63. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med. 2019;380:539-48.
64. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019;21:998-1007.
65. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet. 2020;396:1895-904.
66. Metra M, Gheorghiade M, Bonow RO, et al. Post-discharge assessment after a heart failure hospitalization: the next step forward. Circulation. 2010;122:1782-5.
67. Lee KK, Yang J, Hernandez AF, et al. Post-discharge Follow-up Characteristics Associated With 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. Med Care. 2016;54:365-72.

부록

Supplement

삽입형 심율동전환 제세동기 (21장)

심율동 전환 제세동기 거치술(ICD) 급여기준

(고시 2019-28호와 공고 2020-340호를 참고로 작성함. 작성일: 2021-07-13)

1. 심율동 전환 제세동기 거치술(Implantable Cardioverter Defibrillator, ICD) 다음과 같은 경우에 요양급여함.

가. 일시적이거나 가역적인 원인에 의한 것이 아닌 심실세동이나 심실빈맥에 의한 심정지가 발생한 경우

나. 구조적 심질환이 있는 환자에서 자발성 지속성 심실빈맥이 발생한 경우

마. 급성 심근경색 48시간 이후

1) 가역적인 원인에 의한 것이 아닌 심실세동 또는 혈역동학적으로 불안정한 심실빈맥이 발생한 경우

2) 재발성 지속성 심실빈맥이 발생한 경우

바. 심부전(Heart Failure)

1) 심근경색 발생 후 40일 경과한 허혈성 심부전으로 적절한 약물치료에도 불구하고 아래에 해당하며 1년 이상 생존이 예상되는 경우

- 아 래 -

가) 심구혈률(Ejection Fraction, EF) ≤ 30%

나) 심구혈률(EF) 31~35%로 NYHA class II, III의 증상을 보이는 경우

다) 심구혈률(EF) ≤ 40% 환자로 비지속성 심실빈맥이 있으며 임상 전기생리학적검사에서 혈역동학적으로 의미있는 심실세동이나 지속성 심실빈맥이 유발되는 경우

2) 비허혈성 심부전으로 3개월 이상의 적절한 약물치료에도 불구하고 NYHA class II, III의 증상을 보이는 심구혈률(EF) ≤ 35%인 환자에서 1년 이상 생존이 예상되는 경우

2. 상기 1.의 급여기준 중 필요한 경우 요양급여 여부에 대하여 사전승인 신청을 통해 심사할 수 있음. 이 경우 사전승인 절차 및 방법 등에 대하여는 건강보험심사평가원장이 정함.

3. 심율동전환제세동기 거치술 및 심장재동기화 치료의 적절한 약물치료에 대한 적용기준 (공고 2020-340호)

*심율동전환제세동기 거치술 급여기준 및 심장재동기화치료 급여기준의 '심부전에서 적절한 약물치료'에는 레닌-앤지오텐신계 차단제와 베타차단제가 모두 포함하여야 함.

다만, 환자상태가 상기 약물을 사용할 수 없는 임상적 소견이 확인되는 경우 예외적으로 인정함

심근병증(확장성 심근병증, 비후성 심근병증) (29장)

비후성 심근병증의 심율동전환 제세동기 삽입의 급여 기준

1) 아래 급사의 위험인자가 1개 이상인 경우
(가) 좌심실 벽 두께 30 mm 이상(단, 16세 미만 환자는 Z-score ≥ 6을 포함) (나) 비후성 심근병증에 의한 급사의 가족력 (다) 6개월 내에 한 번 이상의 원인 미상의 실신
2) 아래 급사의 부가적 위험인자 중 1개 이상을 동반한 비지속성 심실빈맥 또는 비정상적인 운동혈압반응 (abnormal blood pressure response with exercise)이 있는 경우
(가) 30세 미만 (나) 심장 자기공명영상에서 후기 가돌리늄 조영증강 (다) 좌심실유출로폐쇄 (라) 과거의 실신 (마) 좌심실류 (바) 좌심실 박출률 50% 미만

CRT의 국민건강보험 급여인정기준 (고시 2016-151호와 공고 2020-340호를 참고로 작성함)

1. 심장재동기화치료는 다음과 같은 경우에 요양급여를 인정함.

가. CRT-P (CRT-Pacemaker)

3개월 이상의 적절한 약물치료에도 불구하고 증상이 지속되는 아래의 심부전 환자

(1) 동율동(Sinus Rhythm)의 경우

(가) QRS duration ≥ 130 ms인 좌각차단(LBBB)으로 심구혈률(EF)≤35%이고 NYHA class II, III 또는 거동이 가능한 class IV에 해당되는 경우

(나) QRS duration ≥ 150 ms인 비 좌각차단(NON-LBBB)으로 심구혈률(EF)≤ 35%이고 NYHA class III 또는 거동이 가능한 class IV에 해당되는 경우

(2) 영구형 심방세동(Permanent atrial fibrillation)의 경우

(가) QRS duration≥130 ms으로 심구혈률(EF)≤35%이고 NYHA class III 또는 거동이 가능한 class IV에 해당되는 경우

(나) 심구혈률(EF)≤35%인 환자에서 심박수 조절을 위해 방실결절차단술(AV junction ablation)이 필요한 경우

(3) 기존의 심박동기(Pacemaker)나 심율동전환 제세동기(ICD)의 기능 향상이 필요한 경우

- 심구혈률(EF)≤35%이고 NYHA class III 또는 거동이 가능한 class IV 환자에서 심조율의 비율이 40% 이상인 경우

(4) 심박동기(Pacemaker)의 적응증에 해당하는 경우

- 심구혈률(EF)≤40%인 환자에서 심조율의 비율이 40% 이상으로 예상되는 경우(3개월 이상의 적절한 약물치료가 없는 경우에도 인정 가능함.)

나. CRT-D (CRT-Defibrillator)는 CRT-P와 ICD 기준에 모두 적합한 경우에도 인정하되, 상기 가(1)에 해당되면서 NYHA class II인 경우에는 QRS duration≥130 ms인 좌각차단(LBBB)이고 심구혈률(EF)≤30%인 경우에 인정함.

다. 상기 가, 나항의 적응증 이외 심장재동기화치료가 반드시 필요한 경우 진료내역 및 담당의사의 소견서 등을 참조하여 사례별로 인정함.

3. 사전승인제도

상기 1항 급여대상 중 필요한 경우 요양급여 인정여부에 대하여 사전승인 신청을 통해 심사할 수 있음. 이 경우 사전승인 절차 및 방법 등에 대하여는 건강보험심사평가원장이 정함.

4. 적절한 약물치료

심율동전환제세동기 거치술 및 심장재동기화 치료의 「적절한 약물치료」에 대한 적용기준(공고 2020-340호)

* 심율동전환제세동기 거치술 급여기준 및 심장재동기화치료 급여기준의 '심부전에서 적절한 약물치료'에는 레닌-안지오텐신계 차단제와 베타차단제가 모두 포함하여야 함. 다만, 환자상태가 상기 약물을 사용할 수 없는 임상적 소견이 확인되는 경우 예외적으로 인정함

5. 거동이 가능한 NYHA class IV

심장재동기화치료(CRT)에서 거동이 가능한 NYHA class IV에 해당되는 경우(또는 환자)의 적용기준(공고 제2020-340호)

심장재동기화치료 급여기준 중 '거동이 가능한 NYHA class IV에 해당되는 경우(또는 환자)'는 다음의 조건을 모두 충족하는 경우에 적용함

- 다 음 -

가. 급성관상동맥증후군을 보이지 않는 경우

나. 정맥 강심제를 사용하고 있지 않은 경우

다. 대한심장학회의 최신 만성 심부전 진료지침에 따른 적절한 약물치료 중인 경우* (Guideline-Directed Medical Therapy, GDMT)

빈맥유발 심근병증 (32장)

심방빈맥 전극도자 절제술 보험 기준 (기준일 2021-07-13)

1. 심방빈맥(atrial tachycardia)/심방조동(atrial flutter): 증상이 있거나 지속성(incessant)인 경우

2. 심방세동(atrial fibrillation)

- 항부정맥 약제(class I 또는 class III) 중 1가지 이상을 6주 이상 충분한 용량으로 투여한 이후에도 증상이 조절되지 않는 심방세동으로, 약제 투여 전 · 후 심전도검사에서 심방세동이 증명된 경우
- 약물치료에 실패하여 약제를 투여하지 못하거나, 항부정맥 약제에 대한 부작용 또는 동결절 기능부전을 동반한 빈맥-서맥 증후군(tachycardia-bradycardia syndrome)에서와 같이 약제 유지가 불가능한 심방세동으로서 심전도에 의해 확인된 경우

삽입형 좌심실보조장치(LVAD) (56장)

심실 보조장치 치료술 요양급여 기준

1. 적응증

가. 심장이식 대기자로 등록된 말기심부전환자의 심장이식 가교 치료시(Bridge To Transplant, BTT)

나. 심장이식이 적합하지 않은 말기심부전 환자에서 약물치료(베타차단제 등) 또는 기계순환보조(IABP, ECMO) 치료에도 불구하고 심한 증상이 2개월 이상 지속되고, 다음 중 하나 이상을 충족하는 경우

- 다 음 -

1) LVEF ＜25% 이거나 이에 준하는 심실 기능부전의 증거가 있으면서, peak VO_2 ＜12 mL/Kg/min(단, 베타차단제 불응성인 경우는 peak VO_2 ＜14 mL/Kg/min) 혹은 동등한 운동능력 검사 결과가 있는 경우

2) 정맥 강심제에 의존적인 상태로 투여를 중단할 수 없는 경우

3) 점진적 신장 혹은 간장 부전이 있고 이의 원인이 심부전으로 증명된 경우(PCWP 20 mmHg 이상이면서, 수축기 혈압 90 mmHg 이하 혹은 Cardiac Index가 2.0 L/min/m^2이하)

2. 금기증

아래와 같은 경우 시술을 승인하지 않으며, 대상자가 다음의 경우에 부합되는지 여부는 VAD 위원회의 결정에 따름

가. 지속적 혈액투석을 하는 말기신부전

나. 비가역적 장기부전(신장, 간, 폐 등)

다. 중증 뇌손상

라. 패혈증

마. 장기적 항응고 치료가 불가한 경우

바. 말기 암 등으로 인해 장기적 생존이 제한적인 경우

2022 KSHF Guideline for the Management of

HEART FAILURE

심부전 진료지침

발 행 일 | 2022년 7월 22일

발 행 처 | 대한심부전학회

주　　소 | (06733) 서울특별시 서초구 서운로 11 서초대우디오빌 1601호

전　　화 | 02-3275-5335

팩　　스 | 02-3275-5336

e-mail | khfs@khfs.or.kr

홈페이지 | www.kshf.or.kr

디 자 인 | ㈜에스앤씨퍼블리싱

심부전 진료지침

2022 KSHF Guideline for the Management of
HEART FAILURE

KSHF
The Korean Society of Heart Failure