이완기심부전의 임상적 중요성과 치료

홍 그 루
연세의대 세브란스병원

AT A GLANCE

HFpEF는 노인 인구가 증가하는 현대 사회에서 가장 흔한 형태의 심부전증이며 심부전증 치료법의 발전에도 불구하고 예후는 아직 개선되지 않고 있고, 뚜렷한 약물치료가 없는 실정이다. HFpEF의 병태 생리학적 기전은 복잡하고 불명확하나, 여러 가지 동반 질환이 포함된 다인성이며 진단을 위해서 심초음파를 이용한 정확한 이완기능 평가가 필요하다. HFpEF의 치료는 다양한 임상적 표현형에 따라 다르게 접근해야 하며, 실제 임상에서 HFpEF 환자를 치료함에 있어서 HFpEF의 다양한 본질을 이해하고 각 환자에게 개별적으로 접근하는 것이 필요하다.

서 론

심부전증은 심혈관계 질환으로 인한 사망 중 가장 많은 원인으로 알려져 있을 뿐 아니라 심혈관계 원인으로 인한 입원환자에서 가장 흔한 원인으로 알려져 있다. 이완기 심부전 또는 박출율 보전 심부전(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)은 심초음파 검사 등을 통해 검사한 좌심실 수축 기능이 정상으로 보임에도 불구하고 임상적으로 심부전증의 증상과 검사 소견을 보이는 경우를 일컫는다. HFpEF은 노령층에서 가장 흔한 형태의 심부전으로 전체 심부전증 환자의 절반 이상을 차지하는 것으로 보고되고 있으며, 점차 노령 인구가 증가하면서 HFpEF의 유병률도 꾸준히 증가하고 있다. HFpEF의 사망률과 급성 악화 비율은 박출율 감소 심부전 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)과 유사한 것으로 보고되고 있고 재입원율은 HFrEF만큼이나 높다. 또한, HFpEF 환자는 HFrEF 환자보다 삶의 질 (QOL)이 비슷하거나 더 나쁜 것으로 알려져 있다. 이렇게 HFpEF가 흔하고 중요함에도 불구하고 최적의 치료법은 없는 실정이며 HFpEF의 다양한 원인과 임상 양상 때문에 약물 요법의 효과가 입증된 HFrEF와 달리 HFpEF는 효과가 입증된 약제가 아직 없어 예후 개선이 이루어지지 않고 있어서 이 질환에 대한 관심과 이해가 더 요구되는 실정이다.

표 1. HFpEF가 잘 발생할 수 있는 위험인자

고령 (남자 ≥ 70세 또는 여자 ≥ 75세)
비만
대사성 증후군/당뇨병
신체활동 제한 (Physical inactivity/deconditioning)
고혈압
심방세동
심전도 이상
Natriuretic peptide 상승 (BNP ≥ 35pg/mL, NT-proBNP ≥ 125pg/mL)

원인 및 병태생리

HFpEF의 병태생리적 기전은 복잡하고 아직 불명확하다. HFpEF 환자에서는 좌심실의 확장기능이 저하되어 있는데, 주로 좌심실의 이완기능 이상으로 인해 확장기 좌심실압이 상승하는 것이 주된 기전으로 되어 있다. HFpEF 환자는 주로 나이가 많고 여성에 더 흔하며 고혈압, 비만, 관상동맥질환, 당뇨병, 빈혈, 심방세동, 신부전증, 수면 무호흡증을 포함한 질환이 잘 동반된다. 이러한 동반 질환은 좌심실 및 혈관의 재형성에 영향을 미치며, 전신 및 관상동맥 미세 혈관의 내피 기능 장애를 유발하여 HFpEF가 더욱 악화되도록 한다는 보고가 있다(표1).

진단

심부전증은 심장의 수축기 혹은 이완기의 구조적 또는 기능적 장애로 인해 발생하는 임상 증후군이다. 현재 HFpEF는 심부전증의 전형적인 증상과 징후가 있으면서, 좌심실 박출률(left ventricular ejection fraction, LVEF)이 보존된 경우 진단될 수 있다. HFpEF로 진단할 수 있는 LVEF는 여러 임상 시험에서 40%, 45% 및 50%로 다양하게 사용되었으나, 현재 대부분의 가이드라인에서 HFpEF는 심부전증의 증상과 징후가 있으면서 심근 이상의 증거가 있고 LVEF가 50% 이상인 경우 진단할 수 있다. 이렇게 보면 HFpEF의 진단은 비교적 간단해 보이지만 실제 임상에서 HFpEF의 진단은 여전히 어려운 것이 현실이다. HFpEF를 확진하기 위한 표준 테스트는 좌심실 이완기말 압력 (left ventricular filling pressure, LVFP)의 상승을 심도자법으로 측정하는 것이다 (PCWP ≥ 15mmHg). 하지만 모든 환자들에게 우심도자술을 시행하기 어렵기 때문에 실제 임상에서는 BNP(B-type natriuretic peptide), NT-proBNP (N-terminal proBNP) 등의 바이오마커나 심초음파를 이용한 이완기능 평가를 주로 이용한다. 하지만 HFpEF를 진단하기 위해 많이 사용되는 NT-proBNP의 경우도 민감도가 낮아, 실제로 증상이 있는 HFpEF 환자에서도 정상 범위를 보일 수 있고, 이완기능 평가를 위해 널리 사용하는 심초음파 검사도 주로 안정 시의 혈역학적 상태를 반영한다는 것과 여러 가지 이완기능 평가 지표들이 임상 양상과 다르게 불일치하는 경우가 많다는 것이 한계점으로 지적되고 있다. 특히 좌심실 구조적 이상이 동반된 환자의 경우 HFpEF 진단을 위해 안정 시 평가된 심초음파 검사 지표들은 분명히 제한이 있으며, 이런 환자들에서 HFpEF의 감별 진단은 매우 어려울 수밖에 없다. 따라서 안정 시 심초음파 검사로 환자의 증상을 완전히 설명할 수 없는 경우, 운동 부하 검사를 시행하여 HFpEF 환자의 진단에 도움을 줄 수 있다. 운동 부하를 이용한 이완기 스트레스 심초음파 (diastolic stress echocardiography)는 누운 상태에서 자전거 페달을 돌리면서 심초음파 검사를 시행하는 것인데, 이완기 기능 장애 평가를 위한 비침습적 검사로 유용하게 사용할 수 있고 미국심초

표 2. HFpEF의 진단

	HFpEF의 진단 Guideline		
	2016 KSHF	2016 ESC	2013 AHA
임상증상	심부전의 증상 및 징후	심부전의 증상 및 징후	심부전의 증상 및 징후
LVEF	≥ 50%	≥ 50%	≥ 50%
Natriuretic peptide	BNP ≥35pg/mL or NT-proBNP≥125pg/mL	BNP ≥35pg/mL or NT-proBNP≥125pg/mL	
심초음파 소견	좌심실 이완기능 이상	좌심실비후/좌심방확장 좌심실 이완기능 이상 -LAVI > 34mL/m2 -LVMI≥115/95g/m^2(M/W) -E/e' ≥ 13 -Mean e'< 9cm/sec	좌심실 이완기능 이상

HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; KSHF, Korean Society of Heart Failure; ESC, European Society of Car...diology; AHA, American Heart Association; HF, heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; BNP, B-type natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-B type natriuretic peptide; LAVI, left atrial volume index; LVMI, left ventricular mass index; M/W, men/women.

음파 학회 가이드라인에서도 권고되고 있다. 이 검사법은 운동 중 이완기 기능 평가에 유리하며, 운동의 각 단계에서 연속적인 영상을 얻을 수 있으며, 안정 시 심초음파 검사에서 HFpEF의 진단이 확실하지 않은 경우 운동으로 인한 LVFP의 상승을 평가하기 위해 유용하게 사용할 수 있다(표2).

치료

1) 약물치료

HFpEF의 치료로서 뚜렷하게 예후를 뚜렷하게 개선시키는 약물은 아직 발견되지 않았으며 이는 HFpEF의 원인 병태 생리학적 기전이 다양하며 이질적인 환자들로서 구성되어 있어 단일 약제의 효과를 입증하기가 쉽지 않은 것이 원인으로 생각된다. 따라서 장기적인 예후 관리를 위한 치료는 특정 약물 치료보다는 환자에서 동반된 질환 혹은 위험인자들을 관리하는 것이 기본적인 전략이 된다.

2) 이뇨제치료

울혈의 해소를 위해서는 이뇨제가 필요하며 급성기에는 loop diuretics의 정맥 투여가 주로 이용된다. 그러나 HFpEF 의 경우는 체액 증가가 많지 않을 수 있기 때문에 과도한 이뇨를 피하고 적정한 용량을 사용하도록 권고되고 있다.

3) Renin-angiotensin-aldosterone system 억제제

레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 (RAAS)의 부적절한 활성화는 HFrEF와 공통적으로 HFpEF의 발달 및 진행에 깊이 관여하는 것으로 밝혀져 있다. RAAS는 동맥과 심근의 경직을 촉진하고 HFpEF에서 좌심실 비대를 유발한다. 따라서 RAAS의 효과적인 봉쇄는 HFpEF의 치료와 예후 향상에 중요할 것으로 생각되어 다양한 임상 시험이 수행되었다. 하지만 HFpEF 환자에서 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)는 대규모 임상 시험에서 의미있는 심혈관계 사망 및 심부전증으로 인한 입원 감소를 보이지 못했다. 알도스테론 길항제 역시 대규모 임상 시험에서 유의한 결과에 도달하지 못했고, 최근 개발되어 HFrEF에서 적극적으로 사용되고 있는 안지오텐신 수용체-네프릴라이신 억제제 (ARNI)인 사쿠비트릴-발사르탄 (sacubitril-valsartan)은 2상 연구에서 NT-proBNP를 유의하게 감소시키고 좌심방 크기를 감소시켜 각광받았으나, PARAGON-HF 연구에서 증상이 있는 HFpEF 환자들에서 더 낮은 심혈관 사건 발생률에도 불구하고, 통계적인 유의성을 얻지는 못했다.

4) 베타차단제

심부전증 환자에서 교감신경계의 활성화는 심박수의 증가를 유도하고 좌심실 확장기 충전 시간을 단축시켜 심부전 증상을 악화시킨다. 따라서 HFrEF에서 적절한 베타차단제의 사용은 치료에 필수적인 치료로 자리매김했듯이 HFpEF에서도 심박동수를 늦추고 교감신경계의 과잉 활성화를 억제하면 HFpEF 환자의 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되었고, 실제로 퇴원 시 낮은 심박수는 HFpEF 환자의 생존율 향상에 도움을 준다는 보고도 있었다. 몇몇 관찰 연구에서 HFpEF에서 베타 차단제가 생존율 개선에 도움을 준다는 보고가 있었지만, 최근 발표된 대규모 임상 시험이나 메타 분석에서 HFpEF 환자에서 심부전증으로 인한 입원뿐 아니라 사망률에 대한 베타차단제의 효능은 여전히 논란의 여지가 있다. 하지만 일부 환자 특히 심방세동이 동반되어 있거나 좌심실의 구조적 이상이 동반되어 있는 HFpEF에서는 베타 차단제의 효과는 좋은 것으로 되어 있기 때문에 적절한 환자에서 적극적인 사용이 도움을 줄 수 있다.

5) SGLT-2 억제제 (Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors)

당뇨병은 HFpEF 환자의 20~40%에서 관찰될 만큼 흔하기 때문에 당뇨병 환자에서 HFpEF의 관리와 치료는 매우 중요하다. 최근 심혈관 위험이 높거나 심혈관계 질환이 동반된 2 형 당뇨병 환자에서 SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) 억제제는 좋은 효과가 보고되고 있다. SGLT2 억제제의 유익한 효과의 잠재적 메커니즘은 삼투성 및 나트륨 이뇨를 통해 혈관 내 부피를 감소시킬 뿐 아니라 신경 호르몬 활성화를 감소시키고, 대사 효율을 높이고 심근 에너지 공급을 증가시킴으로 인한 것으로 추정되고 있다. 또한, SGLT2 억제제는 산화 스트레스 및 섬유증 감소, 내피 기능 증

가 및 혈관 순응도를 개선시키는 등 HFpEF에 유리한 기전을 많이 가지고 있어 최근 활발한 연구가 진행되고 있다. 향후 진행되고 있는 다양한 연구 결과를 주목할 필요가 있다

일반적 관리와 예방

잘 조절되지 않은 동반 질환은 HFpEF를 악화시킬 수 있다. 특히 적절한 혈압 조절이 중요하며 조절되지 않은 당뇨와 심근허혈 역시 기존의 좌심실의 구조적 기능 이상에 영향을 미쳐 이완기능을 떨어뜨린다. 그러므로 HFpEF 환자에서 심근 허혈의 증거가 있는지를 살피고 허혈이 HFpEF의 유발요인으로 보일 때 적극적인 재개통 치료가 필요하다. 심근혈압의 관리 특히 수축기 혈압은 좌심실 확장기압과 밀접하게 관련되어 있으며 혈압의 상승은 좌심실 확장기압과 좌심방압을 증가시키므로 혈압조절은 장기적인 관점에서뿐 아니라 급성기 치료에서 매우 중요하다. 특히 HFpEF 환자에서는 좌심실과 대동맥의 경직도가 증가되어 있고 혈압 변동에 따른 좌심실 내 압력 변화가 크므로 혈압의 조절이 신속한 임상증상 개선으로 이어질 수 있다. 빈맥, 특히 심방세동에 동반된 빠른 심실 박동은 확장기 시간을 감소시켜서 관상동맥 혈류를 저해하고 좌심실 충만을 방해하여 확장기압을 올리게 된다. 맥박수 감소를 위해서는 베타 차단제 혹은 non-dihydropyridine 계 칼슘 차단제 사용을 고려한다. 동율동이던 HFpEF 환자에서 심방세동의 발생은 급성 심부전 악화의 원인이 된다. 심방수축기능의 소실과 빈맥이 주된 기전이다. 심방세동을 동율동으로 회복시키면 도움은 당연하게 되나, HFpEF 자체가 고령, 좌심실비대, 좌심방 확장 등 만성적인 조건을 가지고 있어서 동율동 전환/유지가 쉽지 않다. 그러므로 동율동 전환/유지가 용이한 경우는 율동 회복을 시키는 시도를 해야 하지만 그렇지 못한 대다수 환자에서는 동율동 전환보다는 맥박수 조절이 일차적 목표가 되어야 한다. 또한, 운동, 체중 감소, 식이요법을 포함한 생활 습관 수정은 심부전증 발생 예방 및 치료에 도움이 된다. 비록 RCT 또는 코호트 연구에서 생활습관 개선요법의 이점이 완전히 밝혀지지 않았지만, 운동의 효과는 지구력 및 운동 능력 향상, HFpEF의 삶의 질을 포함하는 여러 연구에서 긍정적으로 보고되고 있다. 또한, HFpEF 환자의 약 절반이 비만이고 신체 지방이 증가하면 전신 염증과 심장, 혈관 및 골격근 기능 손상이 유발되는 것으로 보고되고 있어 적절한 체중조절이 매우 중요하다.

결 론

HFpEF는 노인 인구가 증가하는 현대 사회에서 가장 흔한 형태의 심부전증이며 예후는 아직 개선되지 않고 있음에도 이를 치료할 여러 가지 약물의 임상 시험은 효과가 중립적이거나 HFrEF에 비해 제한적이다. HFpEF의 병태 생리학적 메커니즘은 여러 가지 동반 질환이 포함된 다인성이며 HFrEF와는 차이가 있다. 특히 HFpEF는 심장, 혈관계 및 주변의 복잡한 상호작용으로 인해 발생하며, 여기에는 좌심실 크기, 수축기능, 자율 신경의 불균형 등 다양한 상호작용을 포함한다. 따라서 단순히 LVEF만을 가지고 HFpEF를 특성화하는 것은 무리가 있다. 최근 HFpEF에서 유망해 보이는 새로운 진단 전략이 제안되고 있으며 운동부하 이완기 스트레스 심초음파가 HFpEF의 진단과 위험도 평가에 유용하게 이용될 수 있다. HFpEF의 치료는 다양한 표현형에 따라 다르게 접근해야 하며, 여러 가지 치료 방법들에 대한 임상 시험들이 진행 중이다. 실제 임상에서 HFpEF 환자를 치료함에 있어서는 HFpEF의 다양한 본질을 이해하고 각 환자에게 개별적으로 접근하는 치료법이 필요하다. HeartBit

참고문헌

1. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017; 14:591-602.

2. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: In perspective. Circ Res. 2019; 124:1598-1617.

3. 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. Circulation. 2013; 128:1810–1852.

4. 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). Eur J Heart Fail. 2016; 18:8911-975.

5. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. Heart Failure Clin. 2014; 10:407-18.

6. Ha JW. Andersen OS, Smiseth OA. Diastolic stress test: invasive and noninvasive testing. JACC Cardiovasc Imaging. 2020: 13:272-82.

7. Kim MN, Park SM. Heart failure with preserved ejection fraction: insights from recent clinical researches. Korean J Intern Med 2020;35(3):514-34.

8. Shim CY, Park S, Choi D, et al. Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function. J Am Coll Cardiol. 2011; 57:1226-33.

9. Ha JW, Lee HC, Kang ES, et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography. Heart. 2007; 93:1571-6.

10. Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB, Dwivedi G. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. ESC Heart Fail 2019;6: 927–935.