

관동맥질환의 내과적 치료

계명대학교 의과대학 내과학교실

김 권 배

관동맥질환이란 심근에 산소와 영양을 공급하는 관동맥순환에 이상이 생겨 심근이 필요로 하는 혈류량과 관동맥에 의해 공급되는 혈류량 사이에 불균형이 생겨 심근허혈을 초래하는 질환이다. 심근허혈을 일으키는 원인은 Table 1과 같이 다양하며 이 중에서 죽상동맥경화증(atherosclerosis)이 가장 흔한 원인이다.

Table 1. Diseases that may underlie angina pectoris

Coronary-artery disease
Atherosclerotic luminal narrowing
Nonatherosclerotic coronary-artery disease
Coronary-artery spasm
Congenital coronary anomalies
Coronary thromboembolic events
Coronary-artery vasculitis
Valvular heart disease
Aortic stenosis or insufficiency
Mitral-valve prolapse or stenosis
Pulmonic stenosis
Hypertrophic cardiomyopathy(with or without obstruction)
Other(hypertension, normal coronary arteries with no identifiable disease)

관동맥질환의 임상상은 다양하며 안정형 협심증, 불안정형 협심증, 심근경색증, 부정맥 및 심부전, 급사 등이 있다. 이들 중에서 협심증에 대한 내과적 치료에 대해 기술하고자 한다.

안정형 협심증

안정형 협심증 환자는 관동맥 자체에 죽상동맥경화증을 가지고 있어 기질적 협착이 있다. 이때 휴식시 관동맥 혈류는 대개 혈류의 예비능(reserve)에 의해 심근이 필요로 하는 요구량에 맞추어 적절히 공급할 수 있으나 운동시는 심박수, 혈압 및 심근

수축력의 증가로 심근 산소 요구량이 증가되면 예비능의 한계를 벗어나 심근 허혈을 초래한다. 즉 병력상 협심증이 일정한 운동량에 도달했을 때 발생하는 경우를 fixed angina threshold를 가졌다고 한다. 그러나 전형적인 노작성 협심증(classic exertional angina)을 가진 일부 환자에서는 평상시에 잘 견딜 수 있는 운동량이나 혹은 휴식시에도 흉통이 발생될 수 있다. 즉 관동맥의 spasm이나 관동맥 tone의 증가로 관동맥 혈류가 감소되는데 이를 variable angina threshold를 가졌다고 한다.

안정형 협심증은 예후가 비교적 좋으며 연간 사망율은 1.6~2.2%이다¹⁾. 고위험(high risk)군은 임상적 병력, 운동부하검사와 좌심실기능을 평가하여 판단할 수 있다.

치료목표는 흉통과 심근허혈을 예방하거나 감소시켜 정상 생활양식을 유지시키는데 있다. 좌주간지

Table 2. Mechanisms of action of nitrates in angina pectoris.

Decreased myocardial Oxygen Demand	Enhanced myocardial Oxygen supply
Decreased venous return reduces left ventricular end-diastolic volume and ventricular wall stress	Prevention of closure of stenotic coronary arteries during exercise
Decreased arterial compliance and cardiac output lower systolic pressure (afterload)	Dilation of epicardial coronary arteries, eccentric stenosis and collaterals
Decreased peripheral resistance lowers afterload	Decreased left ventricular end-diastolic pressure enhances subendocardial blood flow
	Inhibition of coronary spasm

질환(left main disease)이나 좌심실기능이 감소된 (EF<40%) 세혈관질환이 아니면 내과적치료와 외과적 치료사이에는 long-term mortality에 관한한 차이가 없다¹⁾.

협심증 치료중 증상과 exercise tolerance는 개선될 수 있으나 underlying cause는 치료될 수 없으므로 사전 예방의 중요성이 강조되어야 한다. 협심증을 억제하기 위해서는 약물치료로 심근산소 요구량을 감소시키거나 관동맥 혈류를 증가시켜야 한다. 약물치료로 부적합할 때에는 내과적으로 경피적 경혈관

관동맥 성형술로 좁아진 혈관을 확장시키거나 외과적으로 관동맥 우회로술을 시행해서 관동맥 혈류를 증가시켜야 한다.

일반적 치료

즉상동맥 경화증의 위험인자를 찾아서 치료해야 하며 이들 인자에는 흡연, 고지혈증, 고혈압, 당뇨병 등이 있고 그의 빈혈, 갑상선기능항진증 등도 치료해야 한다. 이들 유발인자를 교정해도 증상이 계속 되면 항협심증 치료를 해야 한다.

항협심증 치료

Table 3. Nitrate preparations for stable angina pectoris

Preparation	Route of Administration	Dose	Duration of effects and Comments
Nitroglycerin (Trinitrin, TNT, glyceryl trinitrate)	Sublingual	0.3-1.5mg, as needed	Very short half-life; peak effect 2-3 min; duration of effect up to 1h
	Oral spray	0.4mg per metered dose, as needed	Very short half-life; effects apparent within 5min
	Buccal	2.5-6mg tid	Duration of action 4-5h
	Ointment	2% ointment 15×15cm or 12.5-40mg	Inadequate data; not generally used in stable angina
	Transdermal patches	7.5-10mg/12h; patches removed after 12h	Effects apparent within 1-2h; not effective during continuous therapy. During intermittent therapy, duration of effect 8-12h
Isosorbide dinitrate (Isordil, Isordil Tembids)	Oral sustained release	2.6-9mg tablets tid	
	Sublingual	5-15mg	Onset of action in 5-10min; effects last up to 60min
	Oral	20-60mg bid or tid	Exercise time raised for 2-8h after single doses; qid therapy produces tolerance; asymmetric bid or tid therapy with 30mg prevents tolerance
	Slow release Ointment	80mg once daily 100mg/24h	Effective for 8-12h Not effective during continuous therapy
Isosorbide-5- mononitrate(not available in US)	Oral	10-40mg bid; eccentric dosage at 8AM and 3PM	Duration of effect 6-10h
	Sustained release	40-100mg once daily	Claimed efficacy up to 9h during chronic therapy depending on preparation
Pentaerythritol tetranitrate (Peritrate)	Oral	40mg qid	Single doses effective but usefulness of continuous therapy is questionable

임상에서 주로 사용되는 약제는 nitrate, β -blocker 및 calcium channel blocker가 FDA 공인 된 약제이고, 그의 시험단계 약제로는 Nicorandil²⁾, Molsidomine³⁾ 등이 있다. Nitrate, β -blocker 및 calcium-channel blocker는 모두 심근 산소 요구량을 감소시키고 혈류를 개선 시킬 수 있다. 또, 서로 작용기전이 다르므로 적절히 조화를 이루면서 사용해야 한다. 일반적인 지침에 따라 치료를 했더라도 환자에 따라서는 증상이 악화되는 경우가 있으므로 치료는 개개인에 따라 개별화 되어야 한다.

<Nitrate>

가) 작용기전

Nitrate의 작용기전은 Table 2와 같다.

Nitrate는 강력한 혈관 확장제로서 lower doses에서는 정맥혈관 확장이 주이며 higher doses(>30 μ g/min)에서는 동맥혈관확장 작용도 나타난다. 관동맥확장의 기전은 명확치 않으나 혈관벽으로 들어간 nitrate는 sulfhydryl groups의 영향으로 nitric oxide로 전환되어 soluble guanylate cyclase를 자극해서 cGMP를 생성한다. 이는 calcium ion의 유입을 억제하고 유출을 촉진시켜 vasodilation을 일으키는 것으로 알려져 있다⁴⁻⁶⁾.

나) Limitation of nitrate therapy

Nitrate는 가격이 저렴하고 장기간 사용시 안정성이 있어 흔히 치료의 첫단계로 사용한다. 협심증의 예방목적으로 사용하는 long-acting nitrate는 쉽게 "tolerance"가 생겨 약효가 없어지므로 사용상 어려움이 있다. 그러므로 tolerance를 피하거나 최소화해 증점을 두어야 한다.

Short-acting nitrate(Table 3)

Nitroglycerin설하정은 치료효과가 아주 좋으며 예방목적으로도 사용하면 exercise tolerance를 개선시킬 수 있다. 운동시 협심증이 나타나면 운동 중단으로 협심증이 소실되기도 하나 계속되면 0.4~0.5mg 설하정이나 0.4mg of NTG per Puff의 Spray를 사용하는데 5분간격으로 3~4회까지 사용가능하다. 이때 tolerance는 없다.

Long-acting Nitrate Preparations(Table 3)

Nitrate tolerance의 문제점

최근 10년간 long-acting nitrate 사용시 tolerance가 급속히 생긴다는 보고들이 많다⁷⁻¹¹⁾. Tolerance의 정도는 nitrate의 종류와 사용방법에 따라 다양하다.

(1) Nitroglycerin patch는 일정량이 지속적으로 공급될 수 있으나 24시간 이내에 tolerance가 생겨

계속 patch를 붙여도 약효가 완전히 소실된다^{7,8)}.

(2) Nitroglycerin의 고농도 정맥내 지속투여는 24시간 이내에 tolerance가 완전히 생기고 nitroglycerin 설하정 투여에도 cross tolerance가 생긴다⁹⁾.

(3) 간헐적인 isosorbide dinitrate 투여시는 1일 4회에 걸쳐 15~200mg 사용시 1주일 이내에 tolerance가 생긴다¹⁰⁾.

(4) Isosorbide-5-mononitrate는 1일 4회 사용시 tolerance는 급속히 생기며 1일 2회 12시간 간격으로 사용시 부분적인 tolerance가 생긴다¹¹⁾.

nitrate tolerance의 예방책

(1) Nitroglycerin patch는 10~12시간의 patch-free interval을 두면 초기 효과가 유지된다¹²⁾. 밤에 patch를 제거했을 때 rebound angina가 있을 수 있고 small patch(less than 15mg/24hrs)는 효과가 없다¹³⁾.

(2) Buccal nitroglycerin은 2.5~6.5mg을 1일 3회

Table 4. Adverse effects form nitrate therapy

Adverse Effects	Reasons
Syncope and hypotension	Caused by a reduced preload and afterload; usually accompanied by bradycardia, rather than expected reflex tachycardia. Treated by recumbency, occasionally volume expansion needed
Cerebral ischemia	Caused by excessive hypotension
Headaches and facial flushing	Caused by vasodilation. Severe headaches may limit dose or even nitrate therapy in some patients

Table 5. Mechanisms of action of β -adrenergic receptor blockers in angina pectoris

Reduction in myocardial oxygen demand	Increase in Flow to ischemic area
Reduction in heart rate, contractility, *and systolic blood pressure during exercise	Increased diastolic filling period increases coronary perfusion time
Reduction of free fatty acid release during exercise decreases oxygen wasting	Reduction of coronary constriction during exercise

*A pronounced reduction in cardiac contractility may lead to cardiac dilation and increase in wall stress.

사용시 효과가 있다¹⁴⁾. 예를 들면 오후 5시에 한번쓰고 다음날 아침에 사용하면 tolerance가 없어 유럽에서는 널리 사용하나 밤에 inhalation의 위험으로 미국에서는 받아들여지지 않고 있다.

(3) Isosorbide dinitrate는 1일 2회 혹은 3회 사용시

tolerance를 예방할 수 있으나 4회 사용시는 tolerance가 더 잘 생긴다¹⁵⁾.

(4) Isosorbide-5-mononitrate는 1일 2회 사용으로 tolerance를 예방 할 수 있다.

그외에 sulfhydryl groups이 nitrate vasodilation의

Table 6. β -Adrenergic receptor antagonists for angina pectoris: properties and usual recommended doses

Generic Name (Trade name)	Isa	Plasma Half(h)- Life	Lipid + Solub- ility	First- Pass Effect	Metab Olism/ Excr -etion	Plasma Protein Binding (%)	Usual dose
<i>Noncardioselective Agents</i>							
Propranolol*	-	3-5	+++	++	Liver	90	120-140mg/d; 3-4 divided doses but 80mg bid usually adequate
Inderal							
Inderal LA	-	8-11	+++	++	Liver	90	80-320mg once daily
Oxprenolol	++	2	++	++	Liver	80	120-140mg/d; 3-4 divided doses but 80mg bid usually adequate
Trasicor							
Timolol	-	4-5	+	+	Liver, Kid- ney	60	15-45mg in 3-4 divided doses
Blocadren							
Nadolol*	-	20-24	0	0	Kidney	20	80-240mg once daily; mean, 100mg
Corgard							
Sotalol	-	15-17	0	0	Kidney	5	240-480mg/d; single dose
Sotacor							
<i>Cardioselective Agents</i>							
Acebutolol	++	3-4	0	++	Liver, Kid- ney	15	200-400mg tid; 900mg optimal
Sectral							
Atenolol*	-	6-9	0	0	Kidney	10	50-100mg once daily; mean, 100mg
Tenormin							
Betoxolol	-	15	++	++	Liver, kid- ney	50	10-20mg once daily
Kerlone							
Metoprolol*	-	3-7	+	++	Liver	15	50-100mg bid or tid; mean total, 200mg
Lopressor							
Betaloc							
<i>Nonselective Vasodilatory</i>							
<i>β-Blockers</i>							
Labetalol	-	5.5-8	+++	++	Liver	90	300-600mg/d in 3 doses; mean, 600mg/d
Trandate							
Normodyne							
Pindolol*	+++	3-4	+	+	Liver, kid- ney	55	2.5-7.5mg tid
Visken							
<i>Selective Vasodilatory</i>							
<i>β-Blockers</i>							
Celiprolol	$+\beta_2$	6-8	0/+	0	Chiefly kid- neys, also liver	-	400mg once daily

*Approved by FDA for angina.

Modified from Opie LH, Sonnenblick EH, Kaplan NM, et al: β -Blocking agents. In Opie LH, et al: Drugs for the Heart. Philadelphia, WB Saunders, 1990.

핵심적 역할을 하고 있다는 개념에 따라 sulfhydryl group이 포함된 ACE inhibitor인 captopril이 tolerance를 환원시킬 수 있는지에 대한 연구가 진행되고 있다.

Nitrate Cross Tolerane

이미 isosorbide dinitrate를 사용하고 있는 경우는 nitroglycerin 설하정으로 협심증이 소실되기도하나 저혈압 효과는 급속히 약화되며, 정맥내 high-dose nitroglycerin 치료를 받고 있는 경우는 Nitroglycerin설하정에 tolerance가 생긴다⁸⁾.

Nitrate 치료 방침

일상 활동중 흉통을 경험하는 안정형 협심증의 대부분 환자는 nitrate의 간헐적인 경구 투여나 patch로 충분하나 심근경색증, 급사 등의 빈도가 높은 이른아침에 예방효과는 불투명하다. 그러므로 long-acting β -blocker와 같은 다른 종류의 약제를 병용 투여해야 한다.

Nitrate치료의 실패와 부작용(Table 4)

환자의 약 10%는 nitrate에 반응하지 않고 또 약 10%는 참을 수 없는 두통을 초래하며 또 일부는 nitrate에 민감하여 실신을 나타내기도 한다. 모든 협심증 환자들은 nitroglycerin 설하정이나 spray를 가지고 다니면서 흉통발생시 사용에 대비하여야 한다.

< β -blocker>

작용기전

작용기전은 β -antagonist는 구조가 β -agonist와 유사하여 β -adrenergic receptor에 경쟁적으로 작용하여 억제효과를 나타내므로써 exercise tolerance를 개선시키고 심근허혈을 감소시킨다(Table 5). β -blocker의 종류와 특성은 Table 6과 같다. 모든 β -blocker는 cardioselectivity, intrinsic sympathomimetic activity, membrane stabilizing property에 관계없이 동반된 질환이 없는 한 안정형 협심증에서는 효과가 유사하다¹⁶⁾. 그러나 이른 아침에 협심증이 유발되는 경우는 ultra-long-acting제제인 nadolol이 atenolol보다 유리하며¹⁷⁾ 말초혈관질환, 당뇨병, 기관지 천식이 동반된 협심증에서는 cardioselectivity가 있는 atenolol과 metoprolol이 좋다.

β -blocker의 치료실패와 부작용

협심증의 약 20%에서는 어떤 β -blocker에도 반응하지 않는데 심한 관동맥협착이 있거나 좌심실 확장말기압이 비정상적으로 증가되어 있는 경우들이다¹⁸⁾. 부작용은 Table 7과 같으며 피로감, 심한서맥, 호흡곤란 등이 있다.

Table 7. Common adverse effects from β -blocker therapy

Adverse effect	Cause
Bradycardia, hypotension, ventricular dysfunction	Secondary to β -blockade
Cold extremities, muscle fatigue, bronchospasm, inhibition of metabolic and circulatory response to hypoglycemia	Secondary to β -blockade
Central nervous system: lethargy, depression, acute confusion, hallucination	Unrelated to β -blockade
Gastrointestinal: nausea, constipation	Unrelated to β -blockade
Impotence	Unrelated to β -blockade

β -blocker의 치료 기준

일반적으로 β -blocker의 용량은 휴식시 심박동수가 분당 55~60회 정도 유지하는게 좋으나 분당 50회 이하라도 heart block이 없고 증상이 없으면 허용할

Table 8. Classification of calcium-entry blockers

Classification	Fda-approved Agents	Newer Agents
Papaverine derivatives	Verapamil	Gallopomil Anapamil Tiapamil
Dihydropyridines*	Nifedipine Nicardipine †	Amlodipine Felodopine Isradipine Nimodipine Nisoldipine Nitrendipine
Benzodiazapine derivative	Diltiazem	
Mixed calcium-and sodium-channel blocker		Bepridil ‡
Antihistaminic		Flunarizine §

*Some dihydropyridines are more selective than others in their effects on coronary vasculature and peripheral vessels.

† Nimodipine is a potent dilator of cerebral vessels.

‡ Bepridil prolongs QT interval.

§ Flunarizine is used for migraine and transient ischemic attacks.

Table 9. Mechanisms of action of calcium-channel blockers in angina pectoris

Reduction in Myocardial Oxygen demand	Increase in Coronary Blood flow
Arterial dilation reduces afterload	Coronary vasodilation and prevention of coronary artery spasm ↑
Reduced blood pressure reduces afterload	
Reduced contractility*	
Reduction in heart rate by verapamil and diltiazem but not by nifedipine	

*Reflex responder to the vasodilation offset this effect in vivo.
 † Effects on blood flow vary with the status of collateral blood flow; in some patients, these agents may produce coronary steal and reduce flow to the ischemic areas.

수도 있다¹⁹⁾. 또 운동시 심박동수는 분당 100회 이하로 유지되어야 한다. 사용을 중단해야 할 때는 반드시 7~10일에 걸쳐 서서히 감량을 해야 협심증 악화나 심근경색을 예방할 수 있다.

〈Calcium-channel blocker〉

작용기전

Calcium-channel blocker은 β-blocker와 달리 구조적으로 다양하다(Table 8). 작용기전은 smooth muscle cells 뿐만 아니라 심근내로 calcium 이온의 유입을

Table 10. Pharmacologic effects of calcium-channel blockers

	Verapamil	Diltiazem	Nifedipine and nicardipine
Heart rate	→ ↓	↓	↑
AV nodal delay	↑ ↑	↑ ↑	→
Afterload	↓	↓	↓ ↓
Systemic BP	↓	↓	↓ ↓
Cardiac contractility*	↓ ↓	↓ →	→
Coronary vasodilation	↑	↑	↑ ↑ ↑
Diastolic relaxation	↑	↑	↑

*In vitro, all three agents reduce contractility.
 Abbreviations: → = no change, ↓ = decrease, ↑ = increase, AV = atrioventricular, BP = blood pressure.

막아 심근 허혈을 개선 시킨다²⁰⁾(Table 9). 널리 사용되고 있는 calcium-channel blocker는 3종류인데 이들의 약리학적 특성과 치료용량은 Table 10, 11과 같다. 안정형 협심증 환자에서는 3종류 모두 β-blocker만큼 효과가 있으며 특히 β-blocker를 사용할 수 없는 환자에서 유용하다. 또 약제를 선정 할 때는 각각의 약리학적 특성을 고려 하여야 하는데 예를들면

Table 11. Calcium-channel blockers for stable angina pectoris: pharmacokinetics, doses, and contraindications

Drug	Bioavailability (%)	Plasma Half-life(h)	Peak Effect (h)	Active Metabolite	Metabolism/excretion	Usual dose	Contraindications
Nifedipine	45-70	2-5	20-30	None	Kidney	10-40mg tid or qid	Aortic stenosis, pre-existing tachycardia
Procardia XL	45-70	—	—	None	Kidney	30-120mg qd	Aortic stenosis, pre-existing tachycardia
Nicardipine	35	2-4	0.5-2	None	Kidney	20-40mg tid	Aortic stenosis, pre-existing tachycardia
Diltiazem	40-67	4-7	1-2	Deacyl diltiazem	GI tract, kidney	60-120mg qid	Sick sinus syndrome, pre-existing AV block, digoxin toxicity, moderately severe myocardial depression
Verapamil	10-20	3-7	2-3	Norverapamil	Kidney, GI tract	90-120mg tid	Same as for diltiazem; constipation

Abbreviations: GI = gastrointestinal, AV = atrioventricular.

안정형 협심증에 상심실성 빈맥이 동반된 경우 A-V node에 효과가 있는 verapamil이나 diltiazem이 좋고 obstructive cardiomyopathy가 동반된 경우는 verapamil이 좋다. Calcium-channel blocker의 부작용은 Table 12와 같으며 혈관 확장에 의한 말초부종은 dihydropyridines군에서 잘 오며 환자에 따라 coronary steal 현상으로 협심증이 악화 될 수도 있다.

Table 12. Adverse effects from calcium blocker therapy

Adverse Effects	Cause
Palpitations, headache, flushing, hypotension	Vasodilation*
Ankle edema	Vasodilation*
Constipation, abdominal discomfort	
Myocardial depression	Negative inotropic effect †
Heart block	Atrioventricular nodal delay ‡
Aggravation of angina	Coronary steal §

*More common with dihydropyridine group of drugs; edema is not due to fluid retention.

† Myocardial depression; more of a problem with verapamil, but may occur with other agents.

‡ Heart block is rare but may develop with verapamil and diltiazem therapy.

§ More common with dihydropyridine group of agents.

<Combination therapy for angina pectoris>

일반적인 원칙은 1가지의 약제를 optimal doses로 사용해 보고 단독치료(monotherapy)가 실패하면 다른 종류의 약제를 추가하는게 바람직하다.

Nitrate Plus β -blocker Therapy

Nitrate를 사용할 때는 tolerance방지를 위하여 사용 횟수에 제한을 받게되는데 이로인해 협심증을 지속적으로 예방할 수 없을때가 있다. 이때는 다른 anti-anginal agent와 병합 사용해야 한다. 병합 사용시 β -blocker는 long half-life나 long-acting β -blocker가 좋다. Nitrate는 β -blocker에 의한 cardiac dilation을 예방 혹은 감소시킬 수 있고 β -blocker는 nitrate-induced reflex tachycardia를 예방할 수 있다.

Nitrate plus calcium-channel blockes therapy

이에 대한 data는 드물다. Nitrate plus verapamil or diltiazem이 nifedipine or nicardipine 병합치료보다는 바람직하다.

β -blocker Plus calcium-channel blocker therapy

β -blocker와 calcium-channel blocker의 병합치료는 널리 사용되고 있다. 몇몇 보고들에서 각 약제들의 단독사용보다 병합치료가 더욱 효과적인 것으로 알려져 있다²¹⁻²²⁾. 일반적으로 β -blocker와 dihydropyri-

Table 13. Risk assessment scheme in unstable angina pectoris

Symptoms and Circumstances(Braunwald classification)⁴

Symptom severity

- I. New or accelerated exertional angina
- II. Rest angina, subacute
- III. Rest angina, acute

Circumstances

- A. Extracardiac exacerbating condition(i. e., fever, thyrotoxicosis, tachycardia, anemia, hypoxia)
- B. No extracardiac condition, no recent MI
- C. Recent MI

Electrocardiographic Changes During Angina or Ischemia

- No ischemic ECG changes
- T-wave inversion or pseudonormalization
- ST-segment depression
- ST-segment elevation

Symptomatic Response to Medical Treatment

- No prior medical therapy
- Complete symptomatic response to medical therapy treatment
- Pre-existing medical therapy
- Complete symptomatic response to additional medical therapy
- Recurrent symptoms after additional medical treatment

Physiologic Considerations

- Unprovoked ischemia(Holter monitoring)
 - No transient ST-segment changes of ischemia
 - Holter-detected ischemia ≥ 60 min/24hr
 - Holter-detected ischemia lasting > 60 min/24hr
- Provoked ischemia(exercise testing)
 - No ischemia on exercise
 - Ischemia at peak exercise(high level of work)
 - Ischemia of early onset(low level of work)

Anatomic Considerations

- Coronary arteriographic quantitative severity of disease
 - No significant obstructive CAD
 - Single-vessel CAD(non-LAD)
 - Single-vessel CAD(LAD)
 - Double-vessel CAD(non-LAD)
 - Double-vessel CAD(LAD)
 - Triple-vessel CAD
 - Left main disease
- Coronary arteriographic qualitative complexity of disease
 - No complex or eccentric lesions
 - Complex or eccentric lesions
 - Intracoronary thrombus
- Left ventricular function
 - Global LVEF ≥ 40 %
 - Global LVEF < 40 %

Abbreviation: MI=myocardial infarction, CAD=coronary artery disease, LAD=left anterior descending artery, LVEF=left ventricular ejection fraction.

dine계인 nifedipine이나 nicardipine의 병합치료가 verapamil과의 병합치료 보다는 안전하다. 왜냐하면 verapamil과 병합치료 시는 심한 서맥, heart block, 심부전을 유발할 수 있기 때문이다.

β-blocker와 diltiazem의 병합치료를는 보통 사용하나 이때는 heart block에 유의해야 한다. β-blocker와 calcium blocker의 병합치료를는 너무 적은 용량을 사용해서 치료효과를 나타내지 못할 수가 있으므로 유의해야 한다.

Triple therapy for angina pectoris

널리 사용하는 방법이나 triple therapy의 역할은 의문스럽다. 환자에 따라서는 double therapy보다 효과가 못한 경우도 있다.

〈Treatment of stable angina pectoris in the presence of concomitant disease〉

Hypertension

안정형 협심증 환자중 많은 수에서 고혈압이 동반되어 있는데 β-blocker나 calcium-channel blocker가 first-line therapy로써 사용되어야 한다. 필요하면 nitrate를 병합치료 한다. Multifocal atrial tachycardia가 있는 경우는 nifedipine보다 verapamil이 좋다.

Peripheral Vascular Disease

Propranolol과 같은 noncardioselective β-blocker는 unopposed α-effect 때문에 증상을 악화시킬 수 있다. 그러나 심장 선택성이 있는 atenolol과 metoprolol과 같은 약제는 보통 무난하나 일부 환자는 심박출량의 감소로 증상이 악화 될 수 있다. 그러므로 calcium-channel blocker가 무난하다.

Diabetes Mellitus

인슐린 의존형 당뇨병은 nitrate로 치료를 시작하는게 바람직하며 calcium channel blocker도 안전하고 효과적이다. 만약 β-blocker를 추가해야 한다면, 심장 선택성이 있는 제제를 사용하는게 좋다.

Renal Disease

Nitrate, β-blocker, calcium channel blocker를 모두 쓸수 있으나 Kidney로 주로 배설되는 β-blocker나 calcium channel blocker는 용량 조절을 해야 한다.

Abnormal Lipids

Calcium-channel blocker가 지질대사에 영향을 미치지 않기 때문에 좋다. 또 nifedipine과 verapamil은 관동맥질환에서 plaque progression을 retard한다는 보고들이 있다²³⁾.

New Antianginal Agents

Nicorandil

Nicotinamide nitrate이며 potassium-channel activator로 nitrate-like actions을 가진다. 장기 치료시 tolerance를 야기한다는 보고는 없다²²⁾. 주로 일본에서 널리 쓰이며 10~20mg을 12시간 간격으로 사용한다. 미국이나 유럽에서는 유용성에 대한 평가가 진행중이나 국내에서는 임상에서 사용하고 있다.

Melsidomine

Vasodilatory metabolite SIN-1을 유리시켜 Vasodilation시키며 nitrate에 tolerance가 있을 때도 효과가 있다²³⁾. 현재 독일에서 2mg을 1일 3회 사용하고

Table 14. Indications for angioplasty

I. Patients with no or mild symptoms	
A. Clinical criteria	
1. Severe ischemia on functional testing while on medical therapy(e. g., exercise testing) or	
2. Having been resuscitated from cardiac arrest or from sustained ventricular tachycardia in the absence of acute MI or	
3. Having to undergo high-risk noncardiac surgery (e. g., acute aneurysm surgery) or	
4. Having a history of MI, hypertension, and resting ST-segment depression on ECG	
B. Angiographic criteria	
1. One-vessel or multivessel disease	
2. One or more type A lesions	
3. Large area of viable myocardium at jeopardy	
4. Low-risk procedure	
II. Patients with symptoms	
A. Clinical criteria	
1. Documented ischemia and	
2. Symptoms unreponsive to medical therapy	
B. Angiographic criteria	
1. One-vessel or multivessel disease	
2. One or more type A or B lesions whose successful dilation would provide relief of al major regions of ischemia	
3. Low-risk procedure	
III. Uncertain indications	
A. Clinical criteria	
1. No symptoms and no severe ischemia	
2. Acute MI	
B. Angiographic criteria	
1. Incomplete revascularization	
2. Moderate-or high-risk procedure	

Abbreviations: MI= myocardial infarction, ECG= electrocardiogram.

있다.

불안정형 협심증

최근 연구들에 의하면 불안정형 협심증은 죽상동맥경화 plaque의 케양이나 파열에 의해 plaque내의 collagen이 혈액성분에 노출되면 혈소판 응집이 일어나고 국소혈관 수축이 일어나며 혈전을 형성해서 발병된다고 한다²⁴⁻²⁶⁾.

불안정형 협심증의 초기 내과적 치료는 coronary care unit에서 nitrate의 정맥투여, β -blocker 및 calcium antagonists로 심근 산소 요구량을 감소시키면서 관동맥의 수축을 예방하고 측부 혈류를 개선시켜 심근에 산소공급을 원활히 해야 한다.

급성 흉통시는 nitroglycerin실하정을 투여해야 하고 정맥투여는 5~10 μ g/min로 시작해서 3~10분간격으로 증량하여 평균관동맥압을 10% (수축기혈압은 15%)를 낮추도록 조절한다. 또 나아가 혈소판 응집을 방지하여 혈전형성을 억제하는 수단으로 금기사항이 없는 한 aspirin이나 full-dose-heparin 치료후 aspirin의 장기 치료를 해야 하며 혈전 용해제의 사용도 고려 되어야 한다.

충분한 내과적 치료에도 불구하고 반복적인 증상이

있으면 고위험군으로 분류하고 관동맥조영술과 좌심실조영술을 시행해서 병변의 상태나 좌심실기능 상태에 따라 내과적으로는경피적 경혈관 관동맥 성형술(PTCA)이나 외과적으로 관동맥 우회술(CABG)을 고려해야 한다.

경피적 경혈관 관동맥 성형술(Percutaneous transluminal coronary angioplasty : PTCA)

1977년 9월 16일 Andreas Gruentzig가 스위스 Zurich 대학병원에서 관동맥의 좌전하행지에 협착이 있는 환자를 대상으로 첫 PTCA를 성공한 이래 시술기재 및 기술면에서 현저한 발전으로 현재는 관동맥 협착증의 치료에 보편화된 방법으로 확산되어 있다.

1987년 Baim²⁷⁾의 보고에 의하면 관동맥 조영술 결과 의의있는 관동맥 협착증이 있는 환자들의 치료방법은 PTCA가 39 \pm 16%, 내과적 약물치료가 33 \pm 16%, 관동맥 우회로술이 28 \pm 13% 이었다고 한다.

또 단일혈관과 두혈관 질환 환자들의 대부분은 PTCA로 치료하고 있으며 세혈관질환, 완전폐쇄된 관동맥, 분지부위협착이 있는 환자들도 상당수에서 PTCA를 시도하고 있다.

그러나 좌 중간지 관동맥 질환은 PTCA를 거의 양은 경향이 있다. PTCA의 적응증을 보면 Table 14와 같다. PTCA의 성공률과 합병증의 빈도를 결정하는 요인은 협착부위의 해부학적 소견인데 미국 심장학회에서는 Table 15와 같이 Type ABC로 협착부의 소견을 분류하여 예상되는 성공률과 합병증의 빈도를 참고하도록 지침을 정하였다. 그의 새로운 중재적 치료법으로는 intracoronary stent, atherectomy, laser angioplasty가 임상에 이용되기 시작했다.

참 고 문 헌

1. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, et al: Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study(CASS) registry. *Circulation* 1982; 66: 562-568.
2. Meany TB, Richardson P, Camm AJ: Exercise capacity after single and twice daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63(Suppl): 66J-70J.
3. Majid PA, DeFeyer JF, Van Der Wall EE, et al: Molsidomine in the treatment of patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1980; 302: 1-6.
4. Ignarro LJ: Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circ Res* 1989; 65:

Table 15. ACC/AHA Lesion-specific characteristics

<i>Type A lesions</i> (high success [$>85\%$]; low risk)
Discrete (<10 mm long)
Concentric
Readily accessible
Nonangulated segment, <45 degrees
Smooth contour
Little or no calcification
Less than totally occlusive
Not ostial in location
No major branch involvement
Absence of thrombus
<i>Type B lesions</i> (moderate success [60 to 85%]; moderate risk*)
Tubular (10-20mm long)
Eccentric
Moderate tortuosity of proximal segment
Moderately angulated segment, 45-90 degrees
Irregular contour
Moderate to heavy calcification
Total occlusion <3 mo old
Ostial in location
Bifurcation lesions requiring double guidewires
Some thrombus present
<i>Type C lesions</i> (low success [$<60\%$]; high risk)
Diffuse (>2 cm long)
Excessive tortuosity of proximal segment
Extremely angulated segments >90 degrees
Total occlusion >3 mo old
Inability to protect major side branches
Degenerated vein grafts with friable lesions

- 1-2.
5. Ignarro LJ, Gruetter CA: Requirement of thiols for activation of coronary guanylate cyclase by glyceryl trinitrate and sodium nitrite: Possible involvement of S-nitrosothiols. *Biochem Biophys Acta* 1980; 631: 221-231.
6. Murad F: Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. *J Clin Invest* 1986; 78: 1-5.
7. Parker JO, Fung HL: Transdermal nitroglycerin in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1984; 54: 471-476.
8. Thadani U, Hamilton SF, Olson E, et al: Transdermal nitroglycerin patches in angina pectoris: Dose titration, duration of effect, and rapid tolerance. *Ann Intern Med* 1986; 105: 485-492.
9. Zimrin D, Reichel N, Bogin KT, et al: Antianginal effects of intravenous nitroglycerin over 24 hours. *Circulation* 1988; 77: 1376-1384.
10. Thadani U, Fung HL, Darke AC, et al: Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol* 1982; 49: 411-419.
11. Gage JE, Jess DM, Murakami T, et al: Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: Reversibility by nitroglycerin. *Circulation* 1986; 73: 865-876.
12. Cowan C, Bourke J, Reid DS, et al: Tolerance to glyceryl trinitrate patches: Prevention by intermittent dosing. *Br Med J* 1987; 249: 544-545.
13. DeMots H, Glasser SP: Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 786-793.
14. Parker JO, VanKoghnnett KA, Farrell B: comparison of buccal nitroglycerin and oral isosorbide dinitrate for nitrate tolerance in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985; 56: 724-728.
15. Parker JO, Farrell B, Lahey KA, et al: Effect of interval dose on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. *N Engl Med* 1987; 316: 1440-1444.
16. Thadani U, Davidson C, Singleton W, et al: Comparison of the immediate effects of five beta-adrenoceptor blocking drugs with different ancillary properties in angina pectoris. *N Engl J Med* 1979; 300: 750-755.
17. Imperi GA, Lambert CR, Coy K, et al: Effects of titrated beta blockade (metoprolol) on silent myocardial ischemia in ambulatory patients with coronary arter disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 519-524.
18. Thadani U, Davidson C, Singleton W, et al: Comparison of five beta adrenoceptor antagonists with different ancillary properties during sustained twice daily therapy in angina pectoris. *Am J Med* 1980; 68: 243-250.
19. Thadani U: Assessment of "optimal" beta blockade in treating patients with angina pectoris. *Acta Med Scand* 1985; 694(Suppl): 178.
20. Braunwald E: Mechanism of action of calcium channel blocking agents. *N Engl J Med* 1982; 307: 1618-1627.
21. Lynch P, Dargie H, Kirkler S, et al: Objective assessment of antianginal treatment: A double-blind comparison of propranolol, nifedipine and their combination. *Br Med J* 1980; 281: 184-187.
22. Packer M: Drug therapy: Combined beta-adrenergic and calcium entry blockade in angina pectoris. *N Engl J Med* 1989; 320: 709-718.
23. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W, et al: Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine: Results of the International Nifedipine Trial on antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet* 1990; 11 09-1113.
24. Davies MJ, Thomas AC: Plaque fissuring: The cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363-373.
25. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, et al: Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986; 73: 418-427.
26. Fuster V, Badimon L, Cohen M, et al: Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77: 1213-1220.
27. Baim DS, Ignatius EJ: Use of percutaneous transluminal coronary angioplasty: results of a current survey. *Am J Cardiol* 1988; 61: 3G-8G.
28. Thadani U: Medical therapy of stable angina pectoris. *Cardiolo Clini* 1991; 73-87.
29. Gottlieb SO: Medical therapy of unstable angina pectoris. *Cardiolo Clini* 1991; 89-98.
30. Faxon DP: Percutaneous coronary angioplasty in stable and unstable angina. *Cardiol Clin* 1991; 99-113.