Secondary Prevention of Acute Coronary Syndrome

한양의대
김 경 수

주요 참조

- “ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (2004 update)”,
- “ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non ST-Segment Elevation Myocardial Infarction”,
- “ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina”

2차 예방의 중요성

- 심장사의 70%, 심근경색의 50%
  ; 이미 CAD 진단된 환자에서 발생.
- 이차예방의 입증된 긍정적 효과.
- Real World ; Under Used !!!

Ineffective secondary prevention in survivors of cardiovascular events in the US population: report from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 2001; 161:1621-8.

퇴원 전 환자의 교육

Class I

1. 모든 심근경색환자는 퇴원 전에 2차 예방을 위한 생활습관 변화, 약물요법 및 이의 유지계획에 대해 교육 받아야 한다. (LOE ;B)

2. 환자 및 가족에게 급성 심장증상의 인지 방법 및 대처요령에 대해 퇴원 전 교육 해야 한다. (예, 증상이 5분이 지나도 사라지지 않을 경우 119 구조대에 연락) (LOE;C)

3. 환자의 가족에게 심폐소생술에 대해 교육을 받도록 한다. (LOE;C)

고지혈증의 관리

Class I

- 식이요법 (저 포화지방 <총열량의 7%, chol <200mg/day) 바로 시작. Ω-3 지방산(콩,호두,생선), 과일, 야채, 식이섬유, 전곡의 섭취장려. 적절한 칼로리 섭취로 건강 체중을 유지. (LOE;A)

- 공복혈로 혈청지질검사(24시간내)혹은 최근 기록 확인.(LOE;C)

- LDL-C의 목표치는 <100mg/dl ; (LOE;C)
  a. LDL-C >100mg/dl 인 경우 statin을 위주로하는 약물치료시작. (LOE;A)
  b. LDL-C <100mg/dl 혹은 수치를 알 수 없을 때에도 statin 치료는 도움. (LOE;B)

- HDL-C <40mg/dl이고 non-HDL-C<130mg/dl인 경우 HDL 증가를 위해 비약물요법(운동, 체중감량, 금연 등)을 특별히 중점을 두어야 한다. (LOE;B)

Class IIa

- Non-HDL-C >130mg/dl 인 경우 이 이하를 목표로 약물치료를 시작한다. (LOE;B)
- 비약물요법으로 LDL-C<100mg/dl, non-HDL-C<130mg/dl 이지만 HDL-C<40mg/dl인 경우는 niacin이나 fibrate를 HDL-C을 올리기 위해 투여한다. (LOE;B)
- TG>500mg/dl 인 경우 LDL, HDL 수준에 관계없이 식이요법에 niacin이나 fibrate를 추가한다.
  이 경우 목표는 LDL-C보다는 non-HDL-C(<130mg/dl).
  건강보조식품을 niacin 투여방식으로 택해서는 않 된다.
  (LOE;B)

콜레스테롤 감소가 얼마나 도움이 되나?

- 5년 심장사(coronary Death) 빈도
  - 상대위험율; 24 - 42% 감소
  - 절대위험도; 2 - 3% 감소.

Scandinavian Simvastatin Survivsal Study, CARE trial,

LIPID study, LISA study

치료 목표는?

- LDL-C <100mg/dl (일반적)
- non-HDL C <130mg/dl (특히 TG>200mg/dl)

- LDL-C <70mg/dl vs. <100mg/dl

  (PROVE-IT-TIMI 22)

  – 사망률 및 심근경색율이 전자에서 16% 낮았다.

  – LDL-C의 목표는 100mg/dl가 아니라
  이 보다 충분히 아래.

Stantin이 필요한 LDL-C 수준은?

- LDL-C <100mg/dl 환자 군에서도 simvastatin 40mg 투여로 유의한 사망률 감소 (*Heart Protection Study*).

- Adult Treatment Panel III 권장 안 변화

  ;For LDL-C 100-120mg/dl

  Non pharmacological Tx first

  → Statin Tx initally

HDL-C 이 낮은 경우는?

- 심근경색 환자의 25%;
  총 cholesterol은 정상 이나 HDL-C이 낮음.

- LDL-C 100-129mg/dl에서 gemfibrozil (HDL-C을 증가) 투여
  -> LDL-C 수준의 변화 없이 심근경색 22% 감소.

  (VA-HIT; for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med 1999;341:410-8.)

- LDL이 높지 않더라도 HDL-C 증가 위해 비-스타틴 약물을 투여가 도움.

TG가 높은 경우는?

- 비-약물치료 및 스타틴 치료 후에도 TG>200mg/dl 면

  -> niacin, fibrate 추가 필요.

- 치료의 목표는 non-HDL-C <130mg/dl.

스타틴 치료의 시작 시기는?

- 입원 초기에 시작한 군에서 유의한 심근경색 및 사망률의 감소

->가능한 초기에 스타틴 투여 시작.

(Lipid-Coronary Artery Disease trial, MIRACL, Swedish Resisatry of Cardiac Intensive Care)

체중 조절

Class I

- 허리둘레와 Body Mass Index(BMI) 측정(LOE; B)
  - Ideal BMI (18.5-24.9Kg/M^2) 이상
  - 허리둘레 >40inch(남자), >35inch(여자)면
  - (국내연구; 안철우 등 2005.2. 36 inch 남, 34 inch 여)

  → 대사증후군 평가, 체중감량 시작.

- 체중조절과 신체활동에 대해 조언. (LOE; B)

- 치료에 따른 허리둘레, BMI의 변화를 추적 관찰. (LOE; B)

대사 증후군

다음 중 3항목 이상이면 진단.

1. 허리둘레 >40inch(남자), >35inch(여자)
2. TG>150mg/dl
3. HDL-C<40mg/dl(남자), <30mg/dl(여자)
4. 혈압 >130/85mmHg
5. 공복 혈당 >110mg/dl

금연

Class I

- 흡연자는 금연을 강력히 권유,
  간접흡연(2ndhand smoking)도 피해야.

- 금연프로그램, 약물치료 (니코틴 보충요법, bupropion 등) 상담. (LOE; B)

- 흡연력의 평가. (LOE; A)

흡연이 얼마나 해로운가?

- 흡연 지속 시 심근경색환자의 사망률 200% 증가.
  - 관상동맥경련,
  - 베타차단제 효과의 감소,
  - 혈소판 응집능 상승.

Barry Jet al. Effect of smoking on the activity of ischemic heart disease. JAMA 1989;261:398.

Houston-Miller-Tayler ;금연의 단계적 접근법

1. 반드시 금연해야 한다는 확고 부동한 사실을 전달한다.
2. 환자가 담배를 끊을 의사가 있는지 확인한다.
3. 가장 적절한 금연 방법을 결정한다.
4. 금단에 따른 문제점을 해결할 계획을 세운다.
5. 금연 개시일을 결정한다.
6. 흡연욕망을 억제하려는 환자를 돕는다.
7. 전화, 방문을 통해 추적한다.

니코틴 의존성을 조절하는 약물요법은?

- Nicotine 보충요법, bupropion; 가장 효과적.
- Nicotine 보충(껌, 패취)
  - 심근경색이나 사망률이 증가하지는 않는다.
  - 입원 중 급성금단증상이 있는 환자에서 사용.
  - 퇴원 시 혈압, 맥박수가 안정적이면 선택된 환자에게 사용.
- Bupropion
  - 중추신경계에서 신경세포의 norepinephrine, dopamine재흡수를 억제하여 nicotine의 섭취욕구를 감소.
  - 1년 금연성공률이 23%정도다. (대조군 12.4%)

Renin-Angiotension-Aldosterone 계의 억제

Class I

1. 금기가 없는 한 모든 STEMI 환자에서 퇴원 시 ACE-I 처방. (LOE; A)
2. 이미 ACE-I를 복용중인 STEMI 환자 중
   심구출률 <40%
   증상이 있는 심부전
   당뇨병
   } 이면
   금기 사항이 없는 한 장기간의 aldosterone 차단제를 처방.
   금기;
   신기능 저하 즉, 혈청 Creatinine>2.5mg/dL (남), 2.0mg/dL (여)
   고칼륨혈증 (potassium >5.0mEq/L) (LOE; A)
3. ARB는
   ACE-I를 사용할 수 없고,
   심부전의 임상적 증거가 있거나 좌심실 구출율 <40%인
   STEMI 환자에서 사용한다.
   Valsartan과 candersartan이 임상연구를 거친 약물. (LOE; B)

Class IIa

1. ACE-I를 사용할 수 있는 STEMI 환자에서
   임상적 심부전의 증거가 있거나
   좌심실 구출율이 40% 미만인 경우
   ARB를 ACE-I 대신 사용한다.
   Valsartan과 candersartan이 임상연구를 거친 약물. (LOE; B)

Class IIb

지속적으로 임상적 심부전의 소견을 보이며
좌심실 구출률이 40% 미만인 경우
ACE-I와 ARB의 병용을 고려해 볼 수 있다. (LOE;B)

모든 CAD 환자에 ACE-I를 사용 해야 하나?

- 전벽 경색, 광범위한 경색, 심부전이 있는 STEMI 환자 ACE-I의 장기 사용으로 사망률 22-27% 감소*(SAVE trial, AIRE, TRACE)*

- 심부전 없는 STEMI에서 ACE-I 투여로 25%의 사망률감소 *(SAVE 의 post hoc analysis)*

- 심부전이 없는 CAD 환자에서 20%의 심근경색, 사망률 감소 *(HOPE, EUROPA).*

-> 금기가 없는 한 모든 CAD (ACS) 환자에서 ACE-I 사용.

ARB의 사용은?

- MI환자에서 valsartan은 captopril에 필적할 사망율 감소. *(VALIANT)*
  Candersartan은 ACE-I를 사용할 수 없는 심근경색 후 CHF에서 위약군에 비해 23%의 사망률 감소, ACE-I에 추가한 경우 15% 사망율 감소. *(CHARM)*

-> ACE-I를 사용할 수 없는 경우 ARB로 대체,
양자 모두 사용이 가능한 경우 ACE-I가 선호되나 ARB도 사용 가능.

- 심부전이 동반된 심근경색환자에서
  candersartan과 ACE -I 병합군이 ACE-I 단독 투여군 보다 우수(CHARM-added),
  valsartan 병합군이 captopril 단독 투여군과 유사한 효과이나 부작용이 더 흔함. (VALIANT)

->ACE 억제제로 심부전 조절되지 않는 경우 ARB 병합을 고려,
이 경우 candersartan이 valsartan보다 낳다.

Aldosterone Inhibitor의 사용은?

- 심근경색 후 심부전환자에서 aldosterone inhibitor *(EPHESUS, RALES)*

  - 24% 사망률 감소.

  - 대부분 이미 ACE-I를 사용하던 환자.

  → 신기능, 혈청 칼륨치가 정상이라면 심근경색후 심부전환자에서 ACE-I에 추가하여 aldosterone inhibitor를 사용.

- ARB+Aldosterone inhibitor나 ARB+ACE 억제제 +aldosterone inhibitor의 조합에 대한 연구 미흡.

베타 차단제

Class I

1. 저 위험군(정상 심실기능, 성공적인 재관류, 심각한 부정맥 없음)과 금기인 경우를 제외하고는 STEMI환자에서 가능한 한 빨리 베타 차단제 투여를 시작하여 무한정 지속한다. (LOE; A)
2. 중등도 이상의 심부전이 있는 STEMI 환자는 베타 차단제를 소 용량으로 시작하여 점차 늘려 투여한다. (LOE; B)

Class IIa

저 위험군에서도 금기가 없는 한 STEMI환자에서 베타 차단제 투여한다. (LOE; A)

베타 차단제의 효과는?

- 수 많은 연구에서 한결 같은 유용성
  - 사망률은 23%(RRR) 감소
  - 재관류 유무, 투여시기, 연령 등 과 무관하게 효과
  - 특히 고위험군에서 그 효과가 가장 뛰어남.

- 그러나 현실에서는 베타차단제는 사용빈도가 낮으며 특히 고령자, 고위험군에서 그 사용 빈도가 낮다.

  -> 적극적인 베타 차단제 사용이 필요함.

베타 차단제의금기는?

- 천식; 급성기가 아니면 사용가능.
- 인슐린 사용하는 당뇨병, COPD, 심한 말초혈관질환, 1도 방실차단, 중등도의 심부전;
  안전히 사용

→ 과거 금기였던 경우에도 안전히 사용 가능

베타 차단제를 얼마 동안 투여?

- 최소한 2-3년은 투여 해야 (임상연구)
- 부작용이 없다면 영구히 투여해야.

혈압조절

Class I

1. 고혈압은 약물 치료로서 <140/90mmHg
   (당뇨, 만성 신질환<130/80mmHg) 조절. (LOE; B)
2. 혈압이 >120/80mmHg 경우는 생활습관 변경(체중조절, 식사조절, 운동, 나트륨 제한)을 시작. (LOE; B)

Class IIb

STEMI 후의 혈압의 목표를 120/80mmHg로 할 수도 있다. (LOE; C)

Class III

short acting dihydropyridine계 칼슘길항제를 고혈압 치료제로서 금기. (LOE; B)

심근경색후 항고혈압약제의 선택?

- 1차 선택제; beta-Blocker, ACE-I, ARB.
- 2차 선택제; Thiazide
  - 심근경색 후 ACE-I, long acting CCB에 비해 관상동맥질환의 재발율은 동등하며 심부전, 뇌졸중 면에서는 더 우수 (*ALLHAT)*
- 마지막 선택; 칼슘 길항제
  - short acting CCB는 금기

- 대개 2제 요법을 하게 되며, 혈압이 목표치의 20/10mmHg를 넘으면 처음부터 2제 요법을 사용. *(JNC-7)*

당뇨조절

Class I

HbA1c <7%를 목표로 혈당강하 치료.
(LOE; B)

Class III

Thiazolidinedione은 NYHA class III 혹은 IV의 심부전 환자에서 금기(LOE; B)

- 철저한 혈당조절
  - Microvascular complication 감소에 현저한 효과
  - Macrovascular complication (관상동맥질환, 뇌혈관 질환등)감소 효과는 뚜렷지 않음.

- Thiazolidinedione (Insulin Sensitizer)
  - 이뇨제에 잘 반응하지 않는 수분 저류효과

호르몬 요법

Class III

1. 폐경기 여성에서 Estrogen + Progestin 병합의 호르몬 요법을 심근경색 후에 2차 예방 목적으로 새로이 시작해서는 않 된다. (LOE; A)
2. 심근경색 시 이미 Estrogen + Progestin 병합의 호르몬 요법을 받고 있던 환자는 호르몬요법을 중지 해야 한다.

그러나 이미 1-2년이 이상 호르몬요법을 받아왔고 다른 이유로 호르몬요법을 계속하기 원하는 경우는 위해성(심혈관 위험)과 이득을 잘 판단하여 결정 해야 한다.

입원 중 침상 안정기간 동안에는 호르몬요법을 중지 해야 한다. (LOE; B)

- Estrogen+Progestin 병합요법

  – LDL-C 감소, HDL-C 증가 -지질상태 호전
  – 심혈관 사망율 감소 효과가 없거나 오히려 증가
  – 유방암, 담낭질환, 정맥 혈전증 등을 증가.

  (HERS, ERA, WHI, WAVE)

항혈소판 제제

Class I

1. ASA 75-162mg/day를 무한정 투여. (LOE; A)
2. ASA allergy 경우 clopidogrel 75mg/day (선호)나 ticlopidine 250mg bid를 대신 투여. (LOE; C)
3. ASA allergy 경우, 75세 미만으로 출혈 위험이 낮고, 혈액 응고능을 적절히 감시할 수 있는 환자에게 warfarin (INR 2.5-3.5)을 clopidogrel 대신 투여. (LOE; C)

Class III

Ibuprofen은 ASA의 항혈소판 기능을 차단하므로 투여해서는 않된다. (LOE; C)

항혈소판제제의 효과와 선택약제는?

- 심근경색, 뇌졸중, 사망 25% 감소.
- 항혈소판제제 중 ASA보다 우수한 것은 없음.

  Antiplatelet Trialists' Collaboration (12개의 대규모연구 종합)

ASA 대신에 사용 가능한 약제는?

- clopidogrel과 warfarin이 ASA에 필적할 만한 효과.
  (CAPRIE, WARIS II)

ASA 사용시 뇌출혈의 위험은?

- 1차예방 목적;약간의 뇌졸중의 빈도 증가.
- 2차예방 목적; 뇌졸중의 빈도는 무변.

; 2차 예방에서 뇌경색의 감소가 뇌출혈의 증가를 상쇄.

ASA 사용시 주의할 NSAID?

- ibuprofen은 ASA의 항혈전효과 감소.
  →금기
- ASA를 사용하는 경우;
  diclofenac, acetaminophen이 안전.

Warfarin

Class I (in STEMI patients)

1. 항응고요법 필요(+), ASA allergy(+)
   a. Stent(-) ; Warfarin (INR 2.5-3.5) (LOE; B)
   b. Stent(+); clopidogrel 75mg/day + Warfarin (INR 2.0-3.0) (LOE; C)

2. Stent (-) ASA allergy (+)
   clopidogrel 대신 Warfarin (INR 2.5-3.5) 사용할 수 있다. (LOE; B)

3. 심방세동 있는 환자에 warfarin (INR 2.0-3.0)을 처방 해야 한다.(LOE; A)

4. 좌심실혈전의 경우 warfarin 최소한 3개월(LOE; B) 이후 출혈의 위험이 없다면 무한정 투여 해야 한다.(LOE; C)

5. Stent (-),항응고요법이 필요(+)시
   warfarin 단독(INR2.5-3.5) 혹은
   ASA (75-162mg/day)과 병합 (INR 2.0-3.0) 사용. (LOE; B)

Class IIa (in STEMI patients)

1. 항응고요법 필요 (-)라도
   <75세, 항응고능 감시 용이;
   2차 예방 목적으로
   - warfarin 단독 (INR 2.5-3.5) 혹은
   - ASA와 병합 (INR 2.0-3.0)투여가 유용. (LOE; B)

2. LV dysfunction, wide regional wall motion abnormality시 warfarin을 처방하는 것은 타당하다. (LOE; A)

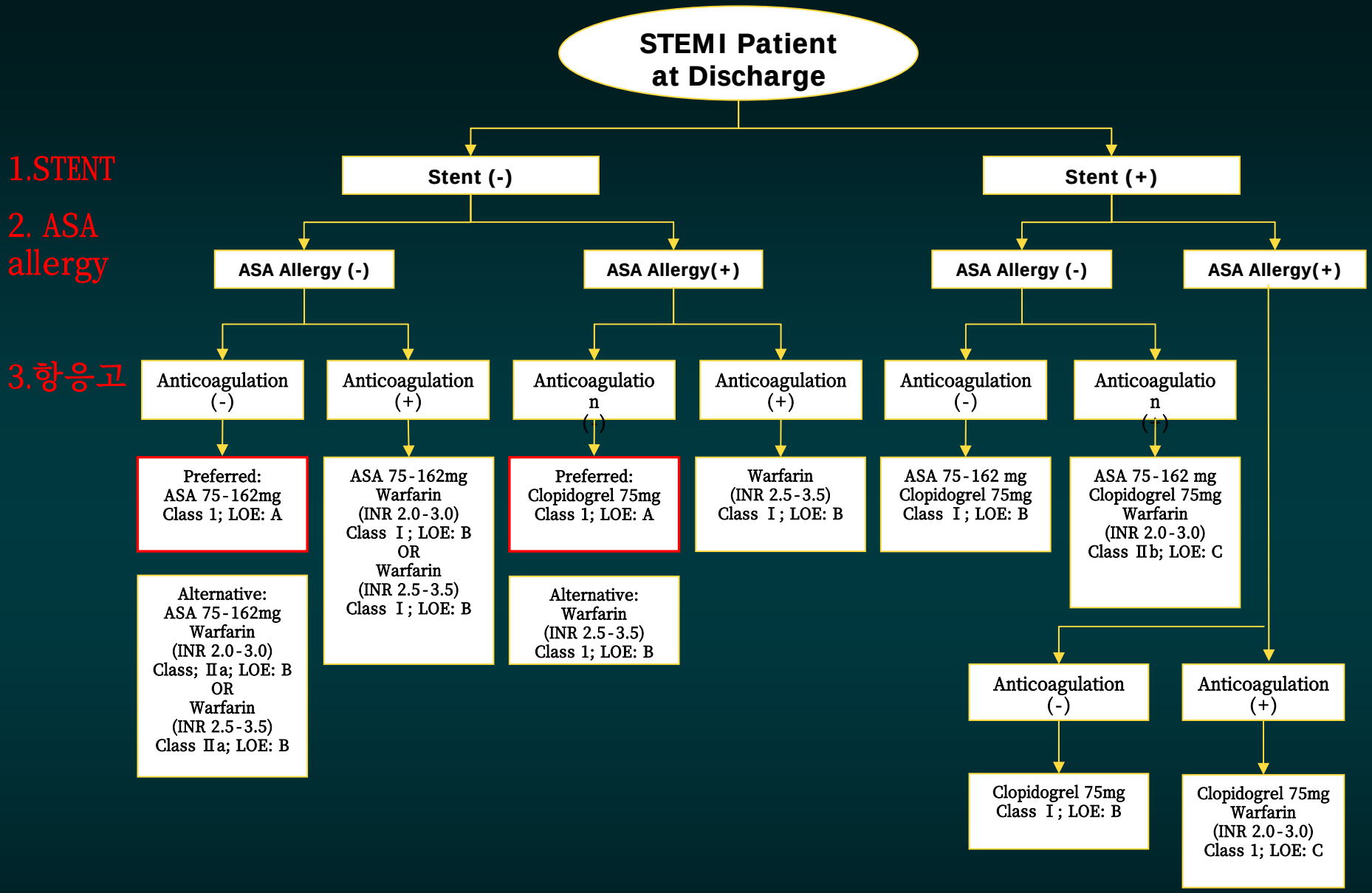

Fig. 1. Long-term antithrombotic therapy at hospital discharge after ST-elevation myocardial infarction. (reprint from Antman *et al.* 2004 ACC/AHA Practice Guidelines)

운동

Class I

1. 위험도 평가에 근거하여 (이상적으로는 운동부하 검사를 통해) STEMI에서 회복한 모든 환자들에게 운동을 권장;

   하루 30분 이상,
   매일 (최소한 1주에 3-4일),
   유산소 운동(걷기, 조깅, 자전거 타기),
   생활습관에 운동을 추가 (가까운 거리는 걷기, 엘리베이터 타지 않기 등등) (LOE; B)

2. 심장재활 및 2차 예방 프로그램의 적극적 활용. 특히 위험인자가 많거나 중등도 이상의 위험 군의 환자. (LOE; C)

항산화제

Class III

항산화제 Vit. E, C등을 STEMI 후 2차예방 목적으로 처방해서는 않 된다. (LOE; A)

Secondary Prevention for Patients With STEMI

Smoking: Goal Complete cessation

Assess tobacco use.

Strongly encourage patient and family to stop smoking and to avoid secondhand smoke.

Provide counseling, pharmacological therapy (including nicotine replacement and bupropion), and formal smoking cessation programs as appropriate.

Blood pressure control: Goal <140/90 mm Hg or <130/80 mm Hg if chronic kidney disease or diabetes

If blood pressure is 120/80 mm Hg or greater:

• Initiate lifestyle modification (weight control, physical activity, alcohol moderation, moderate sodium restriction, and emphasis on fruits, vegetables, and low-fat dairy products) in all patients.

If blood pressure is 140/90 mm Hg or greater or 130/80 mm Hg or greater for individuals with chronic kidney disease or diabetes:

• Add blood pressure–reducing medications, emphasizing the use of beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system.

Lipid management: (TG <200 mg/dL) Primary goal: LDL-C substantially <100 mg/dL

Start dietary therapy in all patients (less than 7% of total calories as saturated fat and less than 200 mg/d cholesterol).

Promote physical activity and weight management.

Encourage increased consumption of omega-3 fatty acids.

Assess fasting lipid profile in all patients, preferably within 24 hours of STEMI.

Add drug therapy according to the following guide.

LDL-C < 100 mg/dL (baseline or on treatment): • Statins should be used to lower LDL-C.

LDL-C > 100 mg/dL (baseline or on treatment): • Intensify LDL-C–lowering therapy with drug treatment, giving preference to statins.

Lipid management: (TG >200 mg/dL) Primary goal; Non–HDL-C substantially <130 mg/dL

If TG >150 mg/dL or HDL-C <40 mg/dL: • Emphasize weight management and physical activity. Advise smoking cessation.

If TG is 200-499 mg/dL: • After LDL-C–lowering therapy, consider adding fibrate or niacin.

If TG > 500 mg/dL: • Consider fibrate or niacin‡ before LDL-C–lowering therapy.† • Consider omega-3 fatty acids as adjunct for high TG.

Physical activity: Minimum goal; 30 minutes 3 to 4 days per week, Optimal daily

Assess risk, preferably with exercise test, to guide prescription.

Encourage minimum of 30 to 60 minutes of activity, preferably daily but at least 3 or 4 times weekly (walking, jogging, cycling, or other aerobic activity)

supplemented by an increase in daily lifestyle activities (e.g., walking breaks at work, gardening, household work).

Cardiac rehabilitation programs are recommended for patients with STEMI, particularly those with multiple modifiable risk factors and/or those moderate- to high-risk patients in whom supervised exercise training is warranted.

Weight management: Goal; BMI 18.5-24.9 kg/m2, Waist circumference: Women<35 in Men<40 in

Calculate BMI and measure waist circumference as part of evaluation. Monitor response of BMI and waist circumference to therapy.

Start weight management and physical activity as appropriate. Desirable BMI range is 18.5-24.9 kg/m2.

If waist circumference is greater than or equal to 35 inches in women or greater than or equal to 40 inches in men, initiate lifestyle changes and treatment strategies for metabolic syndrome.

Diabetes management: Goal HbA1C < 7%

Appropriate hypoglycemic therapy to achieve near-normal fasting plasma glucose, as indicated by HbA1c.

Treatment of other risk factors

Antiplatelet agents/ anticoagulants;

Start and continue indefinitely aspirin 75 to 162 mg/d if not contraindicated.

Consider clopidogrel 75mg/d or warfarin if aspirin is contraindicated. Manage warfarin to INR 2.5 to 3.5 in post-STEMI patients when clinically indicated or for those not able to take aspirin or clopidogrel.

Renin-angiotensin- aldosterone system blockers;

ACE inhibitors in all patients indefinitely; start early in stable high-risk patients (anterior MI, previous MI, Killip class >II [S3 gallop, rales, radiographic CHF], LVEF less than 0.40).

Angiotensin receptor blockers in patients who are intolerant of ACE inhibitors and with either clinical or radiological signs of heart failure or LVEF less than 0.40.

Aldosterone blockade in patients without significant renal dysfunction§ or hyperkalemia who are already receiving therapeutic doses of an ACE inhibitor, have an LVEF < 0.40, and have either diabetes or heart failure.

Beta-Blockers;

Start in all patients. Continue indefinitely. Observe usual contraindications.