

## 급성심근경색증에서 Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator 3회 일시정맥주사법의 혈전용해 효과\*

아주대학교 의과대학 순환기내과학교실

신준한 · 탁승제 · 김한수 · 조운경 · 김 원 · 고준호 · 최병일

= Abstract =

### Triple Intravenous Bolus Injection of Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in Acute Myocardial Infarction

Joon-Han Shin, M.D., Seung-Jea Tahk, M.D., Han-Soo Kim, M.D.,  
Yun-Kyung Cho, M.D., Won Kim, M.D.,  
Jun-Ho Ko, M.D., Byung-il William Choi, M.D., F.A.C.C.

*Department of Cardiology, School of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea*

**Background** : Previous studies indicated that there was important correlation between early patency of infarct-related artery, preservation of ventricular function, and improved survival after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. An increased infusion rate of rt-PA has been shown to result in faster thrombolysis and a high patency rate of occluded vessel in myocardial infarction. Therefore, we evaluated the effect of simplified triple bolus injection of rt-PA on early patency of infarct-related artery and evaluated safety and efficacy of triple bolus injection.

**Method** : Patients with acute myocardial infarction presenting up to 6 hour from the onset of chest pain were recruited for the study. Aspring(100 – 200mg) was given immediately. Total dose for 1.5mg / kg of rt-PA(minimum 75mg, maximum 100mg) was administered as triple bolus intravenous injections. The half of total dose was injected initially, the quarter of total dose was injected at 10 minutes after 1st injection and the remainder was injected at 40 minutes after 1st injection. Five thousand units of heparin was given and 1,000 – 1,500unit / hr was given continuously. Coronary angiogram was performed at 60 minutes and 7 – 10 days after the first bolus injection.

**Result** : At 60 minutes, eleven of fourteen patients(78.6%) showed TIMI grade-3 of patency in infarct-related coronary artery. There were two patients of hemorrhagic complications. One patient developed cerebellar hemorrhage at third day after rt-PA injection, and the other developed bleeding at femoral sheath site. There was no in-hospital mortality and reinfarction.

**Conclusion** : In patients with acute myocardial infarction, the simplified triple bolus injection of rt-PA is associated with high early patency(TIMI grade-3) in infarct-related coronary

---

\*본 연구는 한국배링거인젤하임 주식회사의 연구비 지원으로 이루어졌음.

artery, with low risk of major bleedig complications comparable to other studies.

**KEY WORDS :** Recombinant tissue - type plasminogen activator · Acute myocardial infarctions.

## 서론

급성심근경색증에서 경색원인 관동맥의 조기 재관류(early reperfusion)가 좌심실 수축기능의 보존과 생존률 향상에 중요하므로<sup>1-2)</sup> 폐쇄된 관동맥을 빠른 시간내에 재관류시키는 것이 바람직하다. 조기 재관류 요법으로는 혈전용해제 투여와 관동맥 확장성형술이 있으나 혈전용해제 요법이 보편적으로 사용할 수 있는 방법이며, 여러 혈전용해제중 recombinant tissue-type plasminogen activator(이하 rt-PA) 역시 효과가 탁월함이 입증되었다<sup>3-4)</sup>.

rt-PA의 혈전 용해 효과는 rt-PA의 혈중 농도가 높을수록 효과가 크고<sup>5-6)</sup>, 또 rt-PA에 의한 출혈의 합병증은 투여총량(total dosage) 및 투여 시간(infusion time)과 밀접한 관련이 있다<sup>7)</sup>. 출혈의 합병증을 최소화시키면서 혈전 용해 효과를 극대화하기 위해서는 rt-PA의 투여총량을 증가시키지 않고 혈중 최대 농도를 높게 유지해야하며 그 유일한 방법은 약물의 주입속도(infusion rate)를 증가시키는 것이다<sup>8)</sup>. 실제 많은 임상 실험에서 약물의 주입시간을 짧게 함으로써 관동맥 재관류율이 향상되었다고 보고하고 있다<sup>9-11)</sup>.

약물의 주입속도를 증가시키는 방법중 가장 간편한 방법은 일시정맥주사법(bolus injection)으로, 지속적 주입법(continuous infusion) 보다 이론적으로는 더 효과적으로 혈전을 용해시키며 안전하다고 보고되었고<sup>12)</sup>, 실제 임상에서 rt-PA 50mg 1회 일시정맥주사시 재관류율이나 안전성에 있어서는 효과적이었다<sup>10)</sup>. 그러나 조기 재폐쇄(early reocclusion)가 단점으로 지적되었고 이를 보완하기 위해서 경화적 요법(consolidation therapy)이 필요함이 대두되었다<sup>10)</sup>.

따라서 본 연구에서는 rt-PA를 투여하는데 있어서 3회 일시 정맥주사 요법을 창안하여 그 임상효과와 안전성을 평가하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

1994년 11월 1일부터 1995년 10월 31일까지 급성심

근경색증으로 아주대학교병원에 입원한 환자중 혈전용해제 치료의 적응증이 되며 금기증이 없는 26명을 대상으로 하였다. 그 적응증은 1) 전형적인 흉통이 20분 이상 지속되며 증상 발현 후 6시간 이내에 병원에 도착한 경우; 2) 심전도상 2개 이상의 연결한 유도에서 1mm 이상의 ST 분절 상승이 있는 경우; 3) 환자가 혈전용해제 사용에 동의한 경우로 하였다. 금기증은 1) 6개월 이내에 두부손상 및 뇌혈관 질환의 과거력; 2) 출혈성 질환; 3) 6개월 이내의 위장관 출혈; 4) 대동맥 박리 및 심낭염이 의심되는 경우; 5) 장기간의 심폐소생술; 6) 중증 고혈압(수축기 혈압이 200mmHg이상, 이완기 혈압이 110mmHg이상)으로 하였다.

### 2. 투약방법

rt-PA(Actylase®, Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany)의 총 투여량은 환자의 체중에 따라 1.5mg/kg로 결정하였고, 최대 총투여량은 100mg, 최소 총투여량은 75mg으로 제한하였다. 초회에 총투여량의 1/2를 투여하고, 10분후에 1/4를, 나머지 1/4은 초회 정주후 40분째 투여하였고, 투여 방법은 3회 모두 일시 정맥주사법으로 하였다. 대상 환자 모두에게 급성심근경색증 진단 즉시 아스피린 100~200mg을 경구 투여하였고, 그후 매일 100~200mg씩 경구투여하였다. 해파린 역시 진단 즉시 5,000unit를 일시 정맥주사하고 그후 aPTT가 정상의 1.5~2배 유지되도록 5일간 1,000~1,500unit/hr를 지속적으로 정맥주사하였다.

### 3. 관동맥 조영술

관동맥 조영술은 rt-PA 투여 60분후 시행하여 관동맥의 조기 재관류 여부를 확인하였다. 관동맥의 재관류 정도는 TIMI grading<sup>3)</sup>을 이용하여 경색원인 관동맥(infarct-related artery)의 혈류가 TIMI grade-3인 경우에만 조기 재관류가 되었다고 정의하였다. 관동맥 재관류가 이루어진 경우 관동맥 확장성형술은 시행하지 않았고, 7~10일째 관동맥 조영술을 다시 시행하여 재관류 폐쇄 여부를 확인하였다. 7~10일째 관동맥 조영술을 시행하기 전에 비침습적 검사(stress thallium SPECT 또는 stress echocardiogram)를 시행하여 경색부위 생

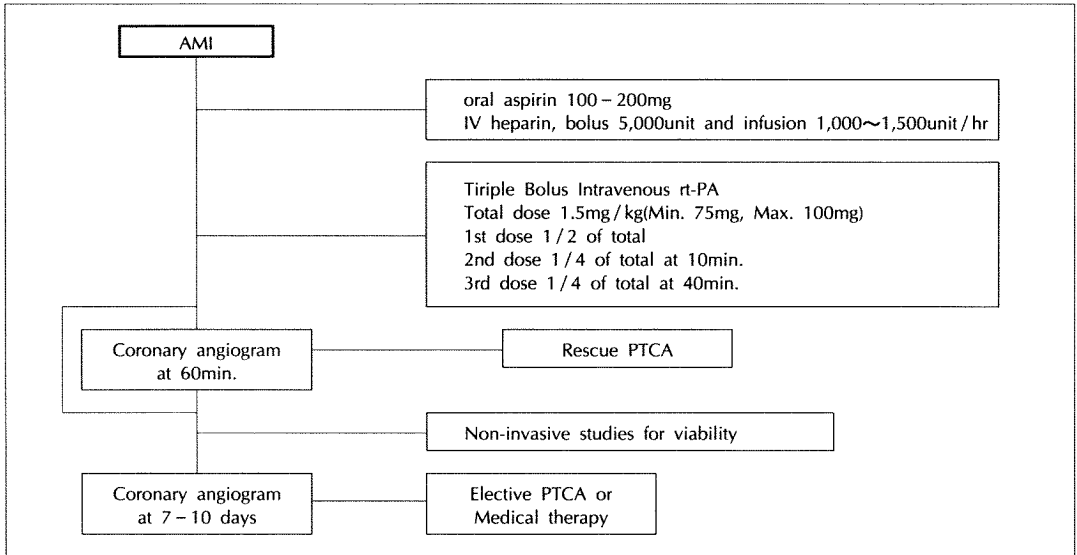


Fig. 1. Flow-Sheet of study protocols.

존심근의 존재여부를 확인하였고, 생존심근이 존재하는 경우 관동맥 확장성형술을 실시하였다. 60분째 시행한 관동맥 조영술상 TIMI grade-2 이하인 경우는 효과적인 관동맥 조기 재관류가 이뤄지지 않았다고 판단하여서 즉시 관동맥 확장성형술을 실시하였다. 이 경우에도 역시 7~10일째 관동맥 조영술을 실시하여 재폐쇄 유무를 확인하였다. 약물 투여후 60분째 관동맥 조영술을 실시하지 못한 경우는 비침습 검사를 우선 시행하고, 7~10일째 관동맥 조영술을 시행하여 재관류 여부를 확인하고 적응증이 되는 경우 관동맥 확장성형술을 시행하였다(Fig. 1). 관동맥 조영술 및 촬영상 나타난 병변의 분석과 좌심실 구출률 분석은 Integris(Philips, Netherlands)와 동일 장비에 내장된 software로 하였다.

#### 4. 혈청 fibrinogen에 대한 영향

rt-PA의 3회 일시 정맥주사에 의한 혈청 fibrinogen의 변화를 알아보기 위해서 최초 rt-PA 투여 직전, 투여후 2시간, 8시간, 24시간, 72시간째 각각 환자의 혈청을 얻어서 PT-Fibrinogen kit(Instrumentation Laboratory Co., USA)를 이용하여 Automated Coagulation Laboratory 3,000(Instrumentation Laboratory Co., USA)으로 분석하여 혈청 fibrinogen 농도를 측정하였다.

#### 5. 통 계

본 연구에서 얻어진 결과들은 평균±표준편차로 나타

내었다. 각 결과간의 비교는 Student t-test를 이용하여 p value가 0.05이하인 경우 통계학적으로 의의가 있다고 하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상적 특징

대상 환자는 총 26명으로 남자가 21명, 여자가 5명이며 평균 연령은  $55.7 \pm 12.0$ 세(39~81세), 평균체중은  $68.6 \pm 11.2$ kg(43~90kg)이었다. 증상 발생후 약물의 초회 투여까지 걸린 시간은 평균  $206.4 \pm 60.0$ 분(120~300분)이었다. 약물의 투여량은  $93.5 \pm 8.0$ mg(75~100mg)이었고, 체중당 실제 투여량은  $1.4 \pm 0.2$ mg/kg( $1.1 \sim 1.7$ mg/kg)이었다.

대상 환자중 1명은 진구성심근경증이 있었으며, 경색 원인 관동맥은 좌전하행지가 19예, 좌회선동맥 1예, 우관동맥 6예였으며, 경색원인 관동맥의 협착정도(diameter stenosis)는  $82 \pm 14\%$ (53~100%)였다. 평균 좌심실 구출율은  $45 \pm 11\%$ (27~65%)였으며 평균 좌심실 확장기말 압력(LVEDP)은  $20 \pm 6$ mmHg(10~36mmHg)였다. 평균 최고 혈청 CK-MB는  $422 \pm 293$ mmHg(59~1,247unit)였고, 발병후 최고 혈청 CK-MB level에 도달하는 시간은 평균  $9.7 \pm 3.8$ 시간(4시간~20시간)이었다(Table 1).

## 2. 관동맥 혈전용해 효과

연구 대상 환자 26명중 rt-PA 초회 투여후 60분째 관동맥 조영술을 실시할 수 있었던 경우는 14예(53.8%)였고, 이들 중 경색원인 관동맥이 TIMI grade-2의 경우는 11예로 78.6%의 조기 재관류를 보였다. TIMI grade-0 또는 grade-1이 3예(21.4%)였고, TIMI grade-2는 없었다. 관동맥 조기 재관류가 이뤄지지 않은 3명중 2명에서 즉시 관동맥 확장술을 시행하였다.

경색후 7~10일째 대상 환자 26명 모두 관동맥 조영

**Table 1.** Clinical characteristics of patients(n=26)

Age(yr)	55.7± 12.0( 39 - 81)
Sex(male / female)	21 / 5
Time from onset to rt-PA infusion(min)	206.4± 60.0(120 - 300)
Mean body weight(kg)	68.6± 11.2( 43 - 90)
Actual dose related to body weight(mg / kg)	1.4± 0.2( 1.1 - 1.7)
Actual dose(mg)	93.5± 8.0( 75 - 100)
Prior MI	1
Infarct related artery	
LAD	19
LCX	1
RCA	6
Diameter of stenosis(%)	82.5± 14.2( 53 - 100)
LVEF(%)	45.4± 11.6( 27 - 65)
LVEDP(mmHg)	19.9± 6.4( 10 - 36)
peak CKMB(unit)	422.7±293.1( 59 - 1247)
Time to peak CKMB(hour)	9.7± 3.8( 4 - 20)

MI : myocardial infarction, LAD : left anterior descending artery, LCX : left circumflex artery, RCA : right coronary artery, LVEF : left ventricular ejection fraction, LVEDP : left ventricular end-diastolic pressure

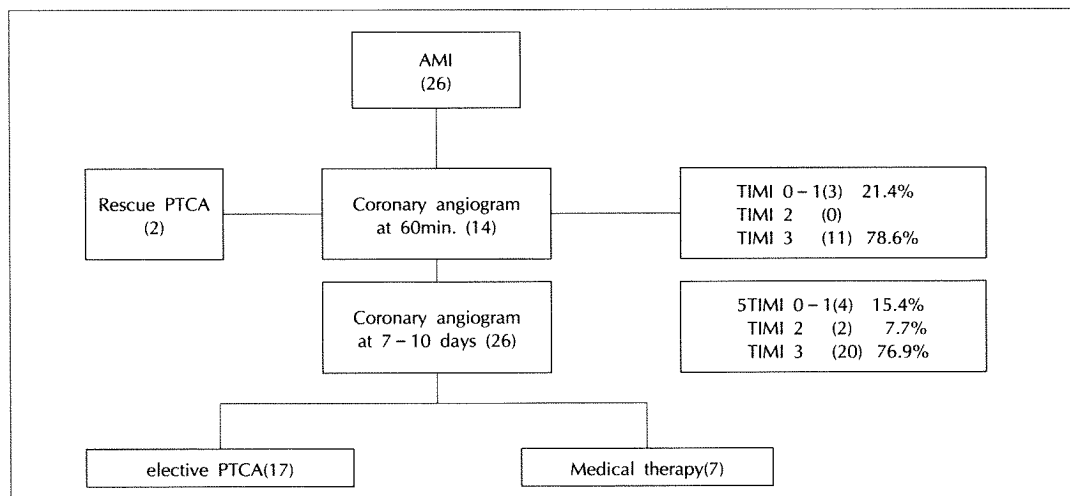
술을 시행하였다. 이들중 TIMI grade-3이 20예(76.9%), TIMI grade-0 또는 grade-1이 4예(15.4%), TIMI grade-2가 2예(7.7%)였다. 1예에서 60분째 관동맥 조영술상 경색원인 관동맥인 좌전하행지의 90% 협착이 있었고 TIMI grade-3이었으며, 입원중에 임상 증상, 심전도, 혈청 심근 효소치 등에서 재경색(reinfarction)이나 반복되는 심근허혈의 증거가 없었으나 7일째 시행한 관동맥 조영술상 TIMI grade-1로 재폐쇄의 소견이 보였다. 입원중 시행한 비침습성 검사상 생존심근의 증거가 있는 17례에서 7~10일째 관동맥 확장술을 시행하였다(Fig. 2).

## 3. 합병증

입원 기간중 1예에서 소뇌출혈(cerebellar hemorrhage)이 있었는데, rt-PA 투여 3일째 발생하였고 퇴원 시 우수지의 경미한 신경학적 후유증(neurologic sequelae)이 있었다. 동맥 천자 부위(femoral sheath site)의 출혈이 1예 있었으나 수혈을 필요할 정도의 혈색소나 헤마토크릿의 감소는 없었다. 관동맥 재폐쇄가 1예 있었고 재폐쇄의 시간은 분명하지 않았다. 입원기간

**Table 2.** Complications

Type of complications	Numbers(percentage)
Cerebellar hemorrhage	1(4%)
Access site bleeding	1(4%)
Reocclusion	1(4%)
Reinfarction	0
Death	0
Total	3(12%)



**Fig. 2.** Flow-Sheet of study results(patency of infarct-related artery).

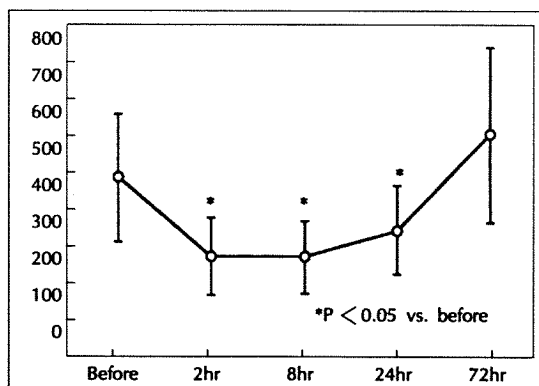


Fig. 3. Consecutive plasma fibrinogen concentration(n=11).

중 재경색이나 사망은 없었다(Table 2).

#### 4. 혈청 fibrinogen 농도

대상 환자중 11예에서 연속적인 혈청 fibrinogen 농도측정이 가능하였다. 평균 혈청 fibrinogen 농도는 rt-PA 투여전  $431.8 \pm 152.0 \text{ mg/dl}$ , 투여후 2시간째에  $244.6 \pm 92.6 \text{ mg/dl}$ , 8시간째  $242.4 \pm 86.9 \text{ mg/dl}$ , 24시간째  $306.4 \pm 105.8 \text{ mg/dl}$ , 72시간째  $535.7 \pm 212.1 \text{ mg/dl}$ 로 약물 투여전에 비하여 2시간, 8시간, 24시간째 각각 39%, 39%, 23%씩 통계적으로 유의하게 감소하였다( $p=0.004$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.031$ )(Fig. 3). 72시간째에는 약물 투여전과 비교하여 혈청 fibrinogen 농도의 의미있는 차이가 없었다( $p=0.219$ ).

## 고 안

급성심근경색증의 재관류를 위하여 사용되는 혈전용해제가 갖추어야 할 조건은 첫째 신속한 혈전 용해 작용으로 가능한 빠른 시간내에 관동맥 재관류가 이뤄져야 하며, 둘째 안정성이 있어야 한다<sup>13)</sup>. rt-PA를 사용하여 관동맥의 조기 재관류를 향상시키기 위해서는 혈중 rt-PA의 농도를 증가시켜야 하며 이를 위해서는 투여 총량을 증량해야한다. 일반적으로  $0.5 \text{ mg/kg}$ 의 rt-PA를 60분이상 지속적으로 주입할 때 약 75%에서 혈전용해 효과가 있다<sup>14)</sup>. 그러나 투여 총량을 증가시키면 출혈의 합병증이 증가하여서  $1.5 \text{ mg/kg}$  이상을 투여할 때 출혈 특히 뇌출혈이 급격히 증가한다고 알려져 있다<sup>15)</sup>. 따라서 한정된 용량으로 혈전 용해 효과를 증진시키고 출혈의 합병증을 감소시켜야 하는데, 가장 좋은 방법이 약물

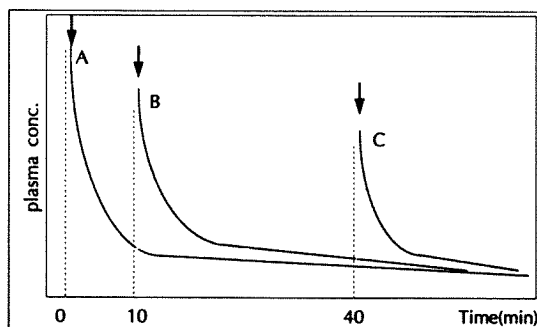


Fig. 4. Theoretical plasma rt-PA concentration of triple-bous rt-PA regimen. First two peaks(A & B line) targeted early coronary thrombolysis and last peak(C line) targeted prevention of early coronary reocclusion. conc.=concentration

의 투여시간을 짧게 하는 것이다<sup>2,8-9,16-17)</sup>.

Tebbe 등<sup>10)</sup>은  $50 \text{ mg}$ 의 rt-PA를 정맥내 1회 일시주사하여 약물동태(pharmacokinetics), 혈전용해 효과 및 부작용 등을 관찰하였다. 그들의 결과에 따르면 rt-PA의 약물동태는  $\gamma$ -phase, 즉 dispositional phase를 갖는 3-compartment model로 이뤄지며 반감기는 약 5분이라고 하였다. 또 관동맥의 조기 재관류율이나 출혈의 부작용은 다른 연구 결과와 비슷하였으나 조기 재폐쇄와 재발되는 심허혈상태(recurrent ischemic events)가 더 많이 발생하는 단점이 있음을 지적하였다. 재폐쇄는 혈전 용해에 필요한 혈중 rt-PA 농도의 약 10%이하로 유지될 때 이뤄지고, 이를 방지하기 위해서는 지속적으로 저용량의 약물을 주입하는 것이 효과적이라고 알려져 있다<sup>14,17)</sup>. 그러나 약물의 투여 시간이 길수록 출혈의 합병증 역시 증가하게 된다<sup>7)</sup>. 따라서 본 연구는 초회에 총 투여량의 1/2, 10분째 총투여량의 1/4를 투여함으로써 약물의 투여초기에 일시적으로 높은 혈중 rt-PA의 농도를 2회 만들어서 관동맥의 조기 재관류율을 향상시키며, 40분째 나머지 1/4를 투여하여서 조기 재폐쇄를 억제하겠다는 이론적 가설하에(Fig. 4) rt-PA 3회 일시정맥주사 방법을 최초로 시도하였다. 또 일시정맥주사 방법으므로 지속적 주입 방법보다 더 간편하고 infusion pump 등의 부수적 도구도 필요없다. 한편 체중에 따라 총 투여량을 제한함으로써 출혈의 합병증을 가능한 줄이도록 하였다. 저자들은 본 연구 이전  $100 \text{ mg}$ 의 rt-PA를  $50 \text{ mg}$ 씩 2회 일시 주사방법으로 급성심근경색증환자에게 사용하였는데(미발표 data이며, 이중 일부는 정 등<sup>11)</sup>의 논문에 포함됨), 당시 대상환자 12명중 1례에서 위장

관출혈, 다른 1례에서 뇌출혈이 있어서 연구를 중단하였다. 출혈이 있던 환자는 모두 여자였으며 체중은 45kg, 41kg으로 저체중이었다. 따라서 본 연구에서는 총투여량을 1.5mg/kg로 제한하여 투여하였다.

본 연구에서 약물 투여후 60분째 관동맥 조기 재관류율(TIMI grade-3)은 79%로 정 등<sup>11)</sup>의 88%, Purvis 등<sup>18)</sup>의 8.6%, 이 등<sup>17)</sup>의 86%(90분 재관류율임), Tebbe 등<sup>10)</sup>의 77%(TIMI grade-2 이상임)와 필적할만한 결과를 보였다. 저자 등은 연구 계획상 60분째 관동맥상 조영술상 TIMI grade-2 이하인 경우 재관류 효과갈 불충분하다고 판단하고<sup>19)</sup> 관동맥 확장성형술을 하는 것을 원칙으로 하였으므로 90분 재관류율은 측정하지 않았다. 급성기 이후 약 7~10일째 시행한 관동맥 조영술상 TIMI grade-3는 77%, TIMI grade-2 이상은 85%였다. 정 등<sup>11)</sup>은 TIMI grade-3 96%, TIMI grade-2 이상 100%로 보고하였고 GUSTO trial<sup>2)</sup>에서는 TIMI grade-3 58%, TIMI grade-2 이상 84%였다. 그러나 정 등<sup>11)</sup>의 경우 연구 대상 환자 33명중 26명만이 7~10일째 관동맥 조영술을 실시할 수 있었고 GUSTO trial<sup>2)</sup>의 경우 역시 292명중 83명에서만 5~7일째 관동맥 조영술을 시행하였기 때문에 직접적인 비교는 무리가 있다.

출혈성 합병증은 26명중 2례(8%)에서 병발하였다. 1예는 rt-PA투여 후 3일째 소뇌출혈이 있었고, 비교적 소량의 출혈이어서 신경학적 후유증이 경미하였다. 1명은 관동맥 조영술과 관련이 있는 출혈로 관동맥 조영술 후 일시적으로 유지한 femoral sheath 삽입 부위에서 지속적으로 삼출성 출혈이 있었고, femoral sheath를 제거한 후 C-clamp를 이용한 직접 가압법으로 지혈을 하였으며, 출혈로 인해 수혈을 필요할 정도의 혈색소 및 헤마토크릿의 감소는 없었다. 따라서 치명적인 뇌출혈과 수혈을 요하는 대량출혈은 1례도 없었다. 정 등<sup>11)</sup>의 보고에 의하면 18%에서 천자부위 출혈, 3%에서 뇌출혈이 있었고, GUSTO trial<sup>2)</sup>에서는 중등도 이상의 출혈이 10.9%, 뇌출혈이 0.78%로 보고하였다. 아직 본 연구에서 연구 대상자가 적으므로 출혈의 합병증에 대해 다른 연구들과 직접적인 비교는 할 수 없었다.

60분 관동맥 조영술 후 24시간 이내에 관동맥 조영술을 다시 시행하지 않았으므로 조기 재관류폐쇄의 여부는 관찰하지 못하였으나 7~10일 이내에 재폐쇄가 있는 경우는 1예(4%)이었다. 연구 대상 환자 모두에서 재경색

이나 사망의 합병증은 없어서 합병증면에서 역시 다른 보고들과 필적할만 하였다.

혈청 fibrinogen의 농도는 본 연구에서 2시간, 8시간째에 각각  $244.6 \pm 92.6$ mg/dl,  $242.4 \pm 86.9$ mg/dl로 약물 투여전에 비하여 39%씩의 감소가 있었으며 그후 다시 증가하는 경향을 보였다고 24시간 이후에 치료전의 상태로 회복되는 것을 알 수 있었다. 그러나 최소 혈청 fibrinogen의 농도가 100mg/dl로 100mg/dl 미만의 심한 감소는 없었다. 따라서 rt-PA를 3회 일시정맥주사 요법으로 투여하는 경우 심한 전신적 섬유소용해(systemic fibrinolysis)의 위험성은 적다고 말할 수 있겠다.

결론적으로, 급성심근경색증에서 rt-PA 3회 일시정맥주사 요법은 높은 관동맥 조기 재관류율을 보였고, 또 사용방법에 있어서도 간편하다고 말할 수 있겠다. 그러나 아직 대상 환자의 숫자가 적어서 더 많은 환자를 대상으로 지속적으로 연구되어야 한다고 생각된다.

## 요 약

### 연구배경 :

급성심근경색증 치료의 한 방법으로 혈전용해요법이 많이 사용되는데, 이 경우 관동맥의 조기 재관류가 이뤄져서 좌심실 수축기능 보존 및 사망을 감소에 도움이 된다고 알려져 있다. 또 혈전용해제 rt-PA의 효과는 주입 속도를 빠르게 할 때 관동맥 조기 재관류율을 증진시키고 출혈의 합병증 역시 감소시킨다고 알려져 있다. 따라서 rt-PA의 투여방법을 3회 일시정맥주사 요법으로 보다 단순화하여 그 효과 및 부작용을 평가하고자 하였다.

### 방 법 :

급성심근경색증으로 입원한 환자중 혈전용해요법에 적응증이 되며 금기증이 없는 환자를 대상으로 아스피린과 헤파린을 동시에 투여하면서 rt-PA를 1.5mg/kg(최소량 75mg, 최대량 100mg) 3회 일시정맥주사 요법으로 투여하였다. rt-PA는 첫회에 총 투여량의 1/2를, 초회 투여후 10분째, 40분째에 각각 1/4씩을 투여하였다. 약물 초회 투여후 60분째, 7~10일째 각각 관동맥 조영술을 실시하여 재관류 여부를 TIMI grading을 이용하여 분류하였으며 출혈 등의 합병증의 합병증을 조사하고 혈중 fibrinogen 농도를 연속적으로 측정하였다.

결 과 :

1) 약물 투여후 60분째 시행한 관동맥 조영술상 14예 중 11례에서 TIMI grade-3로 유지되어 78.6%의 조기 재관류를 성적을 보였다. 7~10일째 시행한 관동맥 조영술상 TIMI grade-3는 26명중 20례(76.9%)였고 TIMI grade-2 이상은 26명중 22예(84.6%)였다.

2) 1예에서 7~10일째 시행한 관동맥 조영술상 재폐쇄가 있었다.

3) 출혈의 합병증은 2명(8%)으로 1예에서 소뇌출혈, 1예에서 관동맥 조영술과 관계된 천자 부위의 출혈이었다.

4) 혈중 fibrinogen 농도는 약물 투여전에 비해 2시간째 39%, 8시간째 역시 39%의 감소를 보였으며 24시간 이후에 정상화되는 경향을 보였다.

결 론 :

급성심근경색증에서 rt-PA를 3회 일시 정맥주사 요법은 매우 간편하고, 치료 성적 및 합병증 발생율이 다른 방법들과 필적할만 하였다.

## References

- 1) Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico(GISSI) : Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1 : 397-402, 1986
- 2) The GUSTO Investigators : The effect of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329 : 1615-1622, 1993
- 3) The TIMI Study Group : The Thrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI) trial. *N Engl J Med* 312 : 932-936, 1985
- 4) Neuhaus KL, Tebbe U, Gottwik M, Weber MAJ, Feuerer W, Niederer W, Haerer W, Praetorius F, Grosser KD, Huhmann W, Hoepf HW, Alber G, Sheikhsade A, Shneider B : Intravenous recombinant tissue type plasminogen activator(rt-PA) and urokinase in acute myocardial infarction : results of the German Activator Urokinase Study(GAUS). *J Am Coll Cardiol* 12 : 581-587, 1988
- 5) Collen D, Stassen JM, Marafino BJ Jr., Builder S, De Cock F, Ogez J, Tajiri D, Pennica D, Bennet

- WF, Salwa J, Hoyng CF : Biological properties of human tissue-type plasminogen activator obtained by expression of recombinant DNA in mammalian cells. *J Pharmacol Exp Ther* 231 : 146-152, 1984
- 6) Garabedian HD, Gold HK, Leinbach RC, Johns JA, Yasuda T, Kanke M, Collen D : Comparative properties of two clinical preparations of recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 9 : 599-607, 1987
- 7) TIMI Operation Committee : Announcement of protocol changes in TIMI trial. *J Am Coll Cardiol* 9 : 467, 1987
- 8) Shiffman F, Ducas J, Holett P, Israels E : Treatment of canine embolic pulmonary hypertension with recombinant tissue plasminogen activator : efficacy of dosing regimens. *Circulation* 78 : 214-220, 1988
- 9) Topol EJ, George BS, Kereiakes DJ, Candela RJ, Abbottsmith CW, Stump DC, Boswick JM, Stack RS, Califf RM, and the TAMI Study Group : Comparison of two dose regimens of intravenous tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 61 : 723-728, 1988
- 10) Tebbe U, Transwell P, serifried E, Feuerer W, Scholz KH, Herrmann KS : Single-bolus infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 64 : 448-453, 1989
- 11) 정상식 · 박승정 · 박성욱 · 홍명기 · 강덕현 · 김재중 · 송재관 · 김경아 · 이종구 · 탁승제 · 김한수 · 권혁문 · 두영철 · 임종윤 : 급성심근경색증의 혈전용해 요법으로 recombinant tissue plasminogen activator double bolus 정맥주사의 유용성 : multicenter trial. *순환기* 25 : 717-722, 1995
- 12) Agnelli G : Rationale for bolus t-PA therapy to improve efficacy and safety. *Chest* 97 : 161s-167s, 1990
- 13) Van de Werf F, Ludbrook PA, Bergmann SR, Tiefenbrunn AJ, Fox KAA, De Geest H, Verstraete M, Collen D, Sobel BE : Coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in patients with evolving myocardial infarction. *N Eng J Med* 310 : 609-13, 1984
- 14) Sobel BE : Pharmacologic thrombolysis : tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 76(Suppl II) : II 39-II 43, 1987
- 15) De Bono D : Problems in thrombolysis, In *Thrombolysis in Cardiovascular Disease*. Julinan DG, Kubl-

- er W, Norris Rm, Swan HJC, Collen D, Verstraete M, 1st ed., p279, New York, Marcel Dekker, Inc. 1989*
- 16) 탁승제 · 조승연 · 심원흠 · 박승정 · 김한수 · 장양수 · 김성순 · 이웅구 : *Urokinase* 정주에 의한 관동맥 혈전용해 효과. *순환기* 19 : 245-253, 1989
  - 17) 이웅구 · 탁승제 · 조승연 · 심원흠 · 박승정 · 백경권 · 김성순 : *Recombinant tissue-type plasminogen activator(rt-PA)* 정주에 의한 관상동맥 혈전용해 효과. *순환기* 19 : 237-244, 1989
  - 18) Purvis JA, McNeill AJ, Siddiqui RA, Roberts MJD, McClements BM, McEneaney D, Campbell NPS, Khan MM, Webb SW, Wilson CM, Adgey AAJ : *Efficacy of 100mg of double-bolus Alteplase in achieving complete perfusion in the treatment of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol* 23 : 6-10, 1994
  - 19) Lincoff AM, Topol EJ : *Illusion of reperfusion ; Dose anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? Circulation* 87 : 1792-1805, 1993