

급성 심근경색증 환자에서 관상동맥 중재술 중 발생한 No-reflow 현상에 대한 관상동맥 내 Adenosine 및 Nicorandil 병합 투여 효과

전남대학교병원 심장센터, 전남대학교 의과연구소,¹ 서남대학교 의과대학 순환기내과학교실²

임상엽¹ · 배은희¹ · 정명호¹ · 김한균¹ · 임지현¹ · 박형욱¹ · 홍영준¹
박옥영² · 김주환¹ · 김 원¹ · 안영근¹ · 조정관¹ · 박종춘¹ · 강정채¹

The Clinical Effect of Intracoronary Adenosine and Nicorandil on No-reflow in Acute Myocardial Infarction during Percutaneous Coronary Intervention

Sang Yup Lim, MD¹, Eun Hui Bae, MD¹, Myung Ho Jeong, MD¹, Han Gyun Kim, MD¹,
Ji Hyun Lim, MD¹, Hyung Wook Park, MD¹, Young Joon Hong, MD¹, Ok Young Park, MD²,
Ju Han Kim, MD¹, Weon Kim, MD¹, Young Keun Ahn, MD¹,
Jeong Gwan Cho, MD¹, Jong Chun Park, MD¹ and Jung Chae Kang, MD¹

¹The Heart Center of Chonnam National University Hospital,
Chonnam National University Research Institute of Medical Sciences, Gwangju, ²Department of Internal Medicine,
Seonam University College of Medicine, Namwon, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : This study aimed to clarify the role of combined intracoronary administration of adenosine and nicorandil in the no-reflow phenomenon. **Subjects and Methods :** Thirty four patients (66±10 years, 19 male) who developed no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention (PCI) between January 2000 and December 2002 were examined as the subjects of the study. We classified the subjects into two groups : group I (20 patients, 67±10 years, 10 male, nitrate alone) and group II [14 patients, 69±11 years, 9 male, combined intra-coronary administration of adenosine (24 µg/mL), nicorandil (2 mg/mL), and nitrate]. In-hospital and 6-month major adverse cardiac events (MACE) after PCI were compared between the two groups. **Results :** Mean age, sex, and risk factors were similar in both groups. Left ventricular ejection fraction was 49±7.4% in group I and 49±13.6% in group II (p=NS). The number of involved vessels, lesion type according to ACC/AHA classification, and TIMI flow rate were similar in both groups (p=NS). Incidence of dissection after balloon angioplasty, diameter and length of stent, and use of Reopro® did not differ during PCI. TIMI 3 flow was obtained in 10 (50%) out of 20 patients in group I and in 11 (78.6%) out of 14 patients in group II (p=0.033); blush score 3 was obtained in 8 (40%) patients in group I and in 10 (71.4%) patients in group II (p=0.01). In-hospital death did not occur in group II, but occurred in 4 patients in group I (p=0.041). MACE developed in an additional two patients in group I, and heart failure occurred in 6 (30%) and 3 (21.4%) patients in groups I and II, respectively, during a 6-month follow-up period (p=NS). **Conclusion :** Intracoronary administration of adenosine with nicorandil improves no-reflow in patients with AMI during PCI and enhances the short-term clinical outcome. (Korean Circulation J 2004;34(3):258-264)

KEY WORDS : Coronary disease ; Myocardial Infarction ; Adenosine ; Nicorandil.

논문접수일 : 2003년 9월 30일

수정논문접수일 : 2003년 11월 3일

심사완료일 : 2003년 11월 14일

교신저자 : 정명호, 501-757 광주광역시 동구 학1동 8번지 전남대학교병원 심장센터, 전남대학교 의과연구소

전화 : (062) 220-6243 · 전송 : (062) 228-7174 · E-mail : myungho@chollian.net

서론

동맥경화 죽상반의 파열과 내부의 혈전 유발성 물질의 노출로 인한 혈소판의 응집과 혈전형성이 급성 관상동맥 증후군의 주된 병인임이 밝혀지면서 막힌 관상동맥을 약물 또는 물리적인 방법으로 재개통시켜 혈류를 유지하는 것이 급성 관상동맥 증후군의 주된 치료 목표가 되어 왔다.¹⁾

No-reflow 현상은 폐쇄된 관상동맥을 재개통시킨 후에도 조직의 관류가 불충분한 상태를 말한다. 1974년 Kloner 등²⁾이 개의 심장 허혈 실험을 통하여 처음으로 기술하였고, 개의 관상동맥 근위부를 결찰하여 혈류를 폐쇄하였다가 40분 만에 재개통 시키면 재관류가 대부분 일어나나, 90분간 폐쇄시킨 개에서는 재관류가 부분적으로 일어나는 것을 관찰하였다.³⁾ 이후 1985년 Schofer 등⁴⁾이 급성 심근경색 환자에서 no-reflow 현상이 발생함을 확인하였으며, 이후 많은 연구자들에 의해 급성 심근경색 환자에서 경피적 관상동맥 중재술(PCI : percutaneous coronary intervention)을 시행할 때 원위부의 색전증 등의 이유로 약 0.6~2%에서 발생함이 알려져 있다.⁵⁾ PCI 중에 일어나는 no-reflow 현상은 심실성 부정맥, 심실 파열, 초기 심부전 등 나쁜 예후와 연관되어 있다.^{6,7)}

이러한 no-reflow 현상이 미세 혈관의 이상에 의해 생긴다는 것은 알려져 있지만, 자세한 기전은 아직 밝혀져 있지 않다.⁸⁾ No-reflow 현상의 치료를 위해 여러 가지 방법이 시행되어 왔으나 아직 확립된 방법은 없는 실정이다.⁹⁾ Adenosine¹⁰⁾과 nicorandil¹¹⁾은 급성 심근경색증 환자에서 심근 보호작용이 있는 것으로 밝혀져 급성 심근경색증 환자의 치료에 이용되어 왔으나, no-reflow 현상이 발생한 환자에서 관상동맥 내로 adenosine과 nicorandil을 병합 투여하여 임상적 효과를 관찰한 보고는 아직까지 보고 되지 않은 듯 하다.

본 연구는 급성 심근경색증 환자에서 PCI 도중 no-reflow 현상이 발생한 환자를 대상으로 관상동맥 내 adenosine과 nicorandil의 병합 투여의 단기 및 장기적 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2000년 1월부터 2002년 12월까지 전남대학교 병

원 응급실에 내원한 급성 심근경색증으로 PCI를 시술 받았던 환자 중 no-reflow 현상이 발생하였던 34예(66±10세, 남 : 여=19 : 15)를 대상으로, 2000년 1월부터 2001년 9월까지 200 µg/mL의 nitrate만을 투여하였고, 2001년 9월부터 2002년 12월까지 관상동맥 내 200 µg/mL의 nitrate에 추가하여 adenosine 24 µg/mL과 nicorandil 2 mg/mL을 병합 투여하였다. 관상동맥 내 nitrate만을 투여한 군[I군 : 20예(남 : 여=10 : 10)]과 adenosine과 nicorandil의 병합 투여군[II군 : 14예(남 : 여=9 : 5)]으로 나누어 단기 및 장기적 임상 효과를 후향적으로 분석하였다.

방 법

모든 환자들은 내원 시 아스피린은 300 mg을 투여하고 그 후에는 일일 100~300 mg을 투여하였으며, 저분자량 헤파린을 투여하였다. 관상동맥 조영술은 주로 5~6 French 관상동맥 도자(Judkins 또는 Amplatz catheter)를 이용하여 요골동맥 혹은 대퇴동맥을 통해 시술하였다. PCI는 6~8F 유도도자(Judkins 또는 Amplatz catheter)를 이용하였고, 시술 시작 직전에 7,500~10,000 units의 저분자량 헤파린을 정맥 투여하였으며, activated clotting time은 기준 수치의 1.5~2배 정도로 유지하였다. 유도철선이 병변부위를 통과한 후 Phillips H5000 DCI 혹은 Allura의 정량적 관상동맥 조영분석 프로그램을 이용하여 측정한 혈관의 내경에 따라 적절한 크기의 풍선도자를 사용하여 풍선 확장술을 시행하였으며, 잔여 협착이 35% 이상이거나 관상동맥 내막 박리에 의한 혈관 폐쇄, 혈전에 의한 혈관 폐쇄가 발생하는 경우에는 스텐트를 삽입하였다. PCI 도중 no-reflow 현상이 발생하였던 환자를 대상으로, 2000년 1월부터 2001년 9월까지 200 µg/mL의 nitrate만을 투여하였고, 2001년 9월부터 2002년 12월까지 관상동맥 내 adenosine 24 µg/mL과 nicorandil 2 mg/mL을 병합 투여한 군으로 나누었다. No-reflow 현상은 stent 삽입 후 Thrombolysis In Myocardial Infarction(TIMI) 혈류를 측정하여 TIMI 혈류가 0 또는 1인 경우로 정의하였다.¹²⁾ No-reflow현상이 나타난 후 관상동맥 내로 adenosine 24 µg/mL과 nicorandil 2 mg/mL을 병합 투여 하였으며, 1회 투여로 TIMI 3 혈류를 획득하지 못하였을 때는 TIMI 3 혈류가 획득될 때까지 1분 간격으로 약물을 반복 투여하였다. Adenosine

투여 후 심박수 50회 이하의 서맥이 나타났을 때는 atropine 0.5 mg을 정주하였다. PCI 시행 후 각 군 간의 주요 심장사건(MACE : major adverse cardiac events)을 입원 당시, 30일 그리고 180일에 비교하였다. MACE는 심장사, creatine kinase(CK)-MB의 상승을 동반하는 심근경색증, PCI나 CABG 등의 재관류술이 필요한 경우로 정의하였다.

자료의 분석 및 통계처리

모든 측정값은 평균±표준편차로 표시하였으며 통계처리는 SPSS 11.0을 이용하여 Student's t-test와 chi-square test를 시행하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

임상적 특징

PCI도중 no-reflow 현상은 34예(66±10세, 남 : 여=19 : 15)에서 발생하였고, I 군 20예(67±10세, 남 : 여=10 : 10), II 군 14예(69±11세, 남 : 여=9 : 5)로 나누었다. 각 군 간에 연령 및 성비에 있어서 유의한 차이는 없었다. 좌심실 구혈율은 I 군 49±7.4%, II 군 49±13.6%로 각 군 간에 유의한 차이는 없었다. 관상동맥 질환의 위험 인자로서 흡연은 I 군에서 9예(45.0%), II 군에서 7예(50.0%), 고혈압은 각각 8예(40.0%), 6예(42.8%), 당뇨병은 각각 6예(30.0%), 3예(21.4%), 고지혈증 및 진구성 심근경색증은 각각 2예(10.0%), 1예(7.0%)로서 각 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 1). I 군의 1예에서만 구제적(rescue) PCI

Table 1. Clinical and angiographic characteristics

	Group I (n=20)	Group II (n=14)	p
Age (years)	67±10	69±11	0.543
Male (%)	10 (50.0)	9 (59.3)	0.424
Ejection fraction (%)	49±7.4	49±13.6	0.889
Hypertension	8 (40.0)	6 (42.8)	0.737
Diabetes mellitus	6 (30.0)	3 (21.4)	0.613
Smoking	9 (45.0)	7 (50.0)	0.782
Previous myocardial infarction	2 (10.0)	1 (7.1)	0.881
Hypercholesterolemia	2 (10.0)	1 (7.1)	0.881
Family history	0 (0)	1 (7.1)	0.336

를 실시하였으며, 나머지 33예는 모두 일차적(primary) PCI를 실시하였다.

관상동맥 조영술 및 중재술

관상동맥 조영술에서 병변의 혈관의 수, 병변의 ACC/AHA 분류, 병변의 TIMI 혈류 등에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 시술 관련 요인으로는 풍선 확장술 후 혈전은 I 군 8예(40.0%), II 군 9예(64.2%), 내막 박리는 I 군 4예(20.0%), II 군 3예(21.4%)에서 발생하였으며, 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용억제제는 I 군 6예(30.0%), II 군 3예(21.4%)에서 사용하였다. 스텐트를 시술한 환자는 I 군에서 18명(90.0%), II 군에서 13명(92.8%)이었고, 그 외에 양 군에서 사용한 스텐트의 직경 및 길이 등 시술에 관련되어서는 양군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 3). 양군에서 IABP의 삽입을 고려할 정도의 혈압강하나 심인성 쇼크 발생하지 않았으며, II 군의 4예에서 adenosine 투여후 심박수 50회 이하의 서맥이 나타났으며, atropine 0.5~1 mg을 정주한 뒤 증상 없이 서맥이 소실되었다.

시술 후 I 군 10예(50.0%), II 군 11예(78.6%)에서 TIMI 3 혈류에 도달하였으며(p=0.033), I 군 8예

Table 2. Coronary angiographic findings

	Group I (n=20)	Group II (n=14)	p
Infarct-related artery (%)			0.697
Left anterior descending artery	11 (55.0)	6 (42.8)	
Left circumflex artery	2 (10.0)	3 (21.4)	
Right coronary artery	7 (35.0)	5 (35.7)	
Vessel number (%)			0.118
1 vessel	10 (50)	9 (64.2)	
2 vessel	5 (25)	2 (14.2)	
3 vessel	5 (25)	3 (21.4)	
ACC/AHA classification (%)			0.810
Type B1	7 (35.0)	4 (28.4)	
Type B2	6 (30.0)	5 (35.7)	
Type C	7 (35.0)	5 (35.7)	
TIMI flow (%)			0.588
TIMI 0	9 (45.0)	6 (42.8)	
TIMI 1	1 (5.0)	0 (0)	
TIMI 2	6 (30.0)	6 (42.8)	
TIMI 3	4 (20.0)	2 (14.2)	

ACC/AHA: American college of cardiology/American heart association, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction

Table 3. Coronary angiographic finding during and after percutaneous coronary intervention

	Group I (n=20)	Group II (n=14)	p
Thrombosis (%)	8 (40.0)	9 (64.2)	0.543
Dissection (%)	4 (20.0)	3 (21.4)	0.364
Glycoprotein IIb/IIIa blocker (%)	6 (30.0)	3 (21.4)	0.613
Stent implantation (%)	18 (90.0)	13 (92.8)	0.881
Stent size (mm)	2.9±0.77	2.9±0.93	0.926
Stent length (mm)	18 ±5.4	20 ±8.1	0.337
TIMI 3 flow after PCI (%)	10 (50.0)	11 (78.6)	0.033
Blush score 3 after PCI (%)	8 (40.0)	10 (71.4)	0.01

TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, PCI: percutaneous coronary intervention

Table 4. Major adverse cardiac events in each group at 6-month follow-up

	Group I (n=20)	Group II (n=14)	p
In hospital result			
In hospital death (%)	4 (20.0)	0 (0)	0.041
Myocardial infarction (%)	0 (0)	0 (0)	1.000
Target-lesion revascularization (%)	0 (0)	0 (0)	1.000
Six-month follow up			
Death (%)	1 (5.8)	0 (0)	0.342
Myocardial infarction (%)	1 (5.8)	0 (0)	0.342
Target-lesion revascularization (%)	1 (5.8)	0 (0)	0.342
Heart failure* (%)	6 (30.0)	3 (21.4)	0.613

*: ejection fraction <40% and signs of heart failure

(40.0%), II군 10예(71.4%)에서 blush score 3에 도달하였다(p=0.01, Table 3).

주적관찰

재원 기간 중 I군의 4예(6.7%)에서 심장사 하였고, 그 외에 재발성 심근허혈이나 심근 경색증, 재관류술이 필요한 경우는 양 군에서 발생하지 않았다(p=0.041, Table 4). 재원기간중의 사망에 관련된 요인들을 multi-variate analysis를 통하여 분석하였고, 사망과 관련된 요인은 adenosine과 nicorandil의 투여여부(p=0.003, OR=9.1)와 경색 관련혈관의 시술 후 TIMI 3 혈류의 도달여부(p<0.001, OR=16.9)이었다(Table 5). 180일까지 임상 추적 관찰 중 I군 1예(5.8%)에서 심근 경색으로 재관류술이 요구되었으며, I군 1예(5.8%)에

Table 5. Predictive factors of in-hospital death

Variables	OR	95% CI	p
Age <60 or >60	1.46	0.7– 1.1	0.19
EF <40% or >40%	0.82	0.0– 13.2	0.706
Group I or II	9.1	0.0– 53.6	0.003
Stent insertion	0.45	0.9– 1.1	0.55
GP IIb/IIIa receptor blocker use	1.71	0.9– 1.1	0.191
TIMI 3 flow after PCI	16.9	2.5– 128.1	<0.001

TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, PCI: percutaneous coronary intervention, OR: odd ratio, CI: confidence interval, EF: ejection fraction

서 심장사 하였고, I군 6예(30%), II군 3예(21.4%)에서 심부전이 발생하였으나 양군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 4).

고찰

급성 심근 경색의 재관류 치료 효과의 판정은 심외막(epicardium)의 관상동맥의 혈류에 따라 TIMI혈류로 분류하여 TIMI 혈류 0이나 1은 치료 실패로 간주하고, TIMI 3은 치료 성공으로 간주하였다.¹³⁾ 그러나 Ito 등¹⁴⁾은 성공적으로 재관류 치료 후 TIMI 3 혈류를 획득한 급성 심근 경색 환자 39명을 대상으로 심근 조영 심초음파를 실시한 결과, 23%에서 미세혈관의 관류가 일어나지 않았으며 이러한 환자들에서 심근기능이 회복되지 않았음을 보고하였다. 따라서 관상동맥 조영술상 TIMI 3 혈류를 획득 하였어도 이를 심근 관류의 적절한 지표로 사용하기에는 부족한 감이 있으며, 심근 내 미세혈관의 완전한 재관류까지 이루어져야 한다.

이러한 미세혈관의 재관류가 잘 되지 않았을 때 no-reflow 현상이 발생하는 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 급성 심근 경색에서 no-reflow 현상의 임상적 의미는 급성기의 흉통 혹은 심전도 상의 ST절의 지속적 상승이 나타날 수 있으며 심근 경색의 확장이나 혈액학적으로 불안한 상태까지 초래할 수 있다. 실제 임상연구에서 단기적으로는 심실성 부정맥, 심실의 파열, 혹은 초기 심부전증과 관계가 있으며, 장기적으로는 좌심실 재형성(remodeling), 악성 부정맥, 심인성 사망 등과 관련이 있다고 알려져 있다.¹⁵⁾ 따라서 no-reflow 현상을 치료함으로써 심근 경색의 확장을 막고, 괴사부위의 혈류를 개선시켜 조직의 치유를 촉진하고, 좌심실의 재형성

화(remodeling)을 억제할 수 있다. 또 경색부위의 미세 혈류를 개선시킴으로써 측부 순환(collateral circulation)이나 신생 혈관 형성을 촉진시킬 수 있다.

No-reflow 현상의 기전에는 여러 가지가 관여한다. 전술한 미세혈관의 이상은 허혈이나 재관류 등에 의한 심근 세포 또는 혈관 내피세포 자체의 부종으로 인해 일어나는 것으로 생각되고 있다.¹⁶⁾ 혈전을 이루는 혈소판에서 유리되는 물질들이 혈관을 수축시켜서 물리적인 혈관 폐쇄를 유발하거나, 관상동맥의 동맥 경화성 병변에서 죽상반(plaque)을 이루고 있던 물질들이 관상동맥이 폐쇄되었을 때 혹은 재관류 시에 no-reflow 현상을 일으키는 것으로 생각되고 있다.¹⁷⁾

재관류가 되면서 백혈구와 보체(complement)의 상호 작용에 의해 활성화된 oxygen free radical이 발생하면서 조직을 손상시키기도 한다.¹⁸⁾¹⁹⁾ 재관류 시 mitochondria의 대사의 변화, xanthine oxidase 등에 의해 oxygen free radical의 생성이 더 증가하는 것으로 알려져 있다.

No-reflow 현상을 진단하기 위해서는 도플러 혈류 속도(Doppler flow velocity) 측정, 심근 조영 심초음파, 핵의학 검사, 조영 증강(contrast enhanced) MRI, PET등의 진단방법이 있으나,²⁰⁻²²⁾ 임상에서 가장 빠르고 간단하게 이용될 수 있는 방법은 PCI후 TIMI 혈류를 측정하여 TIMI 혈류가 0 또는 1인 경우 no-reflow를 생각할 수 있다.¹²⁾

또한 TIMI frame count도 사용할 수 있는데, 이는 조영제가 관상동맥 원위부의 특정 구간에 도달할 때까지의 cine frame count를 측정하는 것으로 환자의 예후 판단 지표로 사용할 수 있다.²³⁾

No-reflow 현상은 앞에서 기술한대로 여러 가지 인자가 복합적으로 작용하고 있으므로 치료 또한 그 기전에 따라 다르다. 미세 혈전에 따른 원위부 색전에는 혈소판이 가장 핵심적인 역할을 하게 되며, 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제가 no-reflow 현상의 예방 및 치료에 사용될 수 있는데 그 효용성은 최근의 여러 연구에서 알려져 있다.²⁴⁾²⁵⁾

혈관 수축 및 미세혈류 개선에 대한 치료로써 adenosine은 백혈구의 활성화를 저해하고, 세포내의 포도당 이용에 영향을 미쳐 세포내 산성화를 감소시키고, 칼슘의 과부하를 억제하여 심근 보호작용도 함께 나타낸다.²⁶⁾ AMISTAD 연구에서 adenosine을 급성 심근경

색증 환자의 혈전 용해치료 전에 정맥투여 할 경우 심근 경색의 크기를 33% 감소시켰으며 특히 전벽부 경색의 경우 67%까지 감소시켰음이 보고되었다.¹⁰⁾ Assalli 등²⁷⁾은 PCI 전 관상동맥 내로 adenosine을 투여한 군에서 관상동맥의 혈류 및 예후가 양호하였으나, adenosine을 투여하지 않은 대조군에서 no-reflow 현상이 많이 발생하였음을 보고하였다. ATP 의존성 potassium channel opener인 nicorandil은 심근의 mitochondria에서 potassium channel을 개방하여 심근의 칼슘 유입을 감소시킴으로써 심근을 보호하고, 백혈구의 축적 및 활성화를 저해하며, nitrate와 비슷한 혈관 확장 작용을 통해 심근의 전부하와 후부하를 감소시키는 등의 효과가 있다.²⁸⁾ Sakata 등²⁹⁾은 PCI시 관상동맥 내 nicorandil 투여로 혈류가 개선됨을 보고했으며, Ito 등³⁰⁾은 PCI를 시행한 전벽부 심근 경색증 환자에서 nicorandil을 정맥 주사한 군에서 미세혈류의 유지로 인해 심장 기능이 개선됨을 보고하였다. 또 Genda 등¹¹⁾은 ATP 의존성 potassium channel의 개폐가 no-reflow 현상을 초래하는 미세 혈관의 이상과 관련이 있음을 보고하였다.

본 연구에서는 관상동맥 내 adenosine과 nicorandil의 투여로 PCI시 TIMI 3 혈류의 획득율을 높일 수 있었고 병원 내 사망률을 20% 감소시킬 수 있었다.

본 연구는 후향적인 연구방법에 따른 치료 방법의 기간의 분리와 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제가 no-reflow 현상의 치료에 미치는 영향, 즉 no-reflow 현상의 기전 중 혈소판에 의한 미세 혈전에 따른 원위부 색전 등의 물리적 요인을 평가하지 않은 점, 대상 환자의 intervention 전 TIMI flow 2~3가 각각 50% 그리고 57%로 타 연구에서 보다 높다는 점 등을 제한점으로 들 수 있겠다.

또한 본 연구는 단일 연구기관에서 PCI 도중 no-reflow 현상이 발생했던 적은 수의 환자를 대상으로 하였으므로 두 군 간에 장기적 예후에 유의한 차이를 보이지 않았던 것으로 생각되며, 추후 보다 큰 규모의 전향적 연구를 통하여 이러한 점들이 개선될 것이다.

결론적으로 급성 심근경색증 환자에서 PCI 도중 adenosine과 nicorandil의 관상동맥 내 투여는 안전하고 간편하게 사용될 수 있으며, no-reflow 현상의 치료에 효과적으로 이용될 수 있었고, 시술 후 심장 기능의 개선까지도 기대할 수 있으므로 PCI의 합병증의 예방과 치료 목적으로 사용될 수 있을 것으로 사료되었다.

요 약

배경 및 목적:

경피적 관상동맥 중재술(percutaneous coronary intervention : PCI) 시술 중에 일어나는 no-reflow 현상은 심실성 부정맥, 심실 파열, 초기 심부전 등 나쁜 예후와 연관되어 있다. 본 연구는 PCI 도중 no-reflow 현상이 발생한 환자를 대상으로 관상동맥 내 adenosine과 nicorandil의 병합 투여의 단기 및 장기적 효과를 알아보고자 하였다.

방 법:

2000년 1월부터 2002년 12월까지 급성 심근 경색증으로 PCI를 시술받던 중 no-reflow 현상이 발생하였던 34예(66±10세, 남 : 여=19 : 15)를 대상으로, 관상동맥 nitrate만 투여한 군[I군 : 20예(남 : 여=10 : 10)]과 관상동맥 내 nitrate에 추가하여 adenosine 24 µg/mL와 nicorandil 2 mg/mL의 병합 투여군[II군 : 14예(남 : 여=9 : 5)]으로 나누어 단기 및 장기적 효과를 분석하였다

결 과:

양군 간에 관상동맥 질환의 위험인자 및 검사실 소견은 유의한 차이를 보이지 않았으며, 좌심실 구혈율 또한 유의한 차이를 보이지 않았다(49.7±7.4% vs. 49.5±13.6%, p=NS). 관상동맥 조영술에서 병변의 혈관의 수, 병변의 ACC/AHA 분류, 병변의 TIMI 혈류 등에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 시술 관련 요인으로서는 풍선 확장술 후 혈전 및 내막 박리의 발생 유무, 스텐트의 직경 및 길이, 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제 사용 빈도 등에서 양군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다. I군 10예(50%), II군 11예(78.6%)에서 재관류술 후 TIMI 3 혈류에 도달하였고(p=0.033), I군 8예(40%), II군 10예(71.4%)에서 재관류술 후 Blush score 3에 도달하였다(p=0.01). 시술 후 I군의 4예에서 병원 내 사망하였으며, II군에서는 병원 내 사망한 환자가 없었다(p=0.041). 6개월 후 추적 검사에서 I군의 1예에서 재경색증으로 재입원 하였고 1예에서 심장사 하였으며, I군 6예(30%), II군 3예(21.4%)에서 심부전이 발생하였으나 양군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다.

결 론:

급성 심근경색증 환자에서 PCI 도중에 일어나는 no-reflow 현상에서 관상동맥 내 adenosine과 nicorandil

의 병합투여는 단기적으로 병원 내 사망률을 감소시키는 효과가 있었다.

중심 단어 : 관상동맥 질환; 심근경색증; Adenosine; Nicorandil.

REFERENCES

- 1) Braunwald E. Personal reflections on efforts to reduce ischemic myocardial damage. *Cardiovasc Res* 2002;56:332-8.
- 2) Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54:1496-508.
- 3) Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB, Reimer KA. Demonstration of the "no-reflow" phenomenon in the dog heart after temporary ischemia. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1975;10:463-74.
- 4) Schofer J, Montz R, Mathey DG. Scintigraphic evidence of the "no-reflow" phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:593-8.
- 5) Morishima I, Sone T, Mokuno S, Taga S, Shimauchi A, Oki Y, Kondo J, Tsuboi H, Sassa H. Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1995;130:239-43.
- 6) Abbo KM, Dooris M, Glazier S, O'Neill WW, Byrd D, Grines CL, Safian RD. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995;5:778-82.
- 7) Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, Behrendt D, Wainstein RV, Ohno-Machado L, Kirshenbaum JM, Rogers CD, Popma JJ, Piana R. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145:42-6.
- 8) Falk E, Thuesen L. Pathology of coronary microembolisation and no-reflow. *Heart* 2003;89:983-5.
- 9) Hillegass WB, Dean NA, Liao L, Rhinehart RG, Myers PR. Treatment of no-reflow and impaired flow with the nitric oxide donor nitroprusside following percutaneous coronary interventions: initial human clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1335-43.
- 10) Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, di Carli MF, Leesar MA, Browne KF, Eisenberg PR, Bolli R, Casas AC, Orlandi C, Blevins R, Gibbons RJ, Califf RM, Granger CB. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1711-20.
- 11) Genda S, Miura T, Miki T, Ichikawa Y, Shimamoto K. K(ATP) channel opening is an endogenous mechanism of protection against the no-reflow phenomenon but its function is compromised by hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1339-46.
- 12) Reffelmann T, Kloner RA. The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002;87:162-8.
- 13) Aguirre FV, McMahon RP, Mueller H, Kleiman NS, Kern MJ, Desvigne-Nickens P, Hamilton WP, Chaitman BR. Impact of age on clinical outcome and postlytic management strategies in patients treated with intravenous thrombolytic

- therapy. *Circulation* 1994;90:78-86.
- 14) Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. *Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction.* *Circulation* 1992;85:1699-705.
 - 15) Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. *Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction.* *Circulation* 1996;93:223-8.
 - 16) Nanobashvili J, Neumayer C, Fuegl A, Blumer R, Prager M, Sporn E, Polterauer P, Malinski T, Huk I. *Development of 'no-reflow' phenomenon in ischemia/reperfusion injury: failure of active vasomotility and not simply passive vasoconstriction.* *Eur Surg Res* 2003;35:417-24.
 - 17) Kotani J, Nanto S, Mintz GS, Kitakaze M, Ohara T, Morozumi T, Nagata S, Hori M. *Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome.* *Circulation* 2002;106:1672-7.
 - 18) Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, de Raedt H, Vrints CJ. *Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome.* *Circulation* 1999;99:1972-7.
 - 19) Aiello EA, Jabr RI, Cole WC. *Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia: role of oxygen radical-induced no-reflow phenomenon.* *Circ Res* 1995;77:153-62.
 - 20) Reffelmann T, Hale SL, Li G, Kloner RA. *Relationship between no reflow and infarct size as influenced by the duration of ischemia and reperfusion.* *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H766-72.
 - 21) Bremerich J, Wendland MF, Arheden H, Wyttenbach R, Gao DW, Huberty JP, Dae MW, Higgins CB, Saeed M. *Microvascular injury in reperfused infarcted myocardium: noninvasive assessment with contrast-enhanced echoplanar magnetic resonance imaging.* *J Am Coll Cardiol* 1998;32:787-93.
 - 22) Hamada S, Nakamura S, Sugiura T, Murakami T, Fujimoto T, Watanabe J, Baden M, Hatada K, Iwasaka T. *Early detection of the no-reflow phenomenon in reperfused acute myocardial infarction using technetium-99m tetrofosmin imaging.* *Eur J Nucl Med* 1999;26:208-14.
 - 23) Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E. *TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow.* *Circulation* 1996;93:879-88.
 - 24) Rawitscher D, Levin TN, Cohen I, Feldman T. *Rapid reversal of no-reflow using Abciximab after coronary device intervention.* *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;42:187-90.
 - 25) Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Wolski KE, Effron MB, Topol EJ. *Effect of abciximab on the pattern of reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty.* *Am J Cardiol* 1999;84:728-30.
 - 26) Nolte D, Lehr HA, Messmer K. *Adenosine inhibits postischemic leukocyte-endothelium interaction in postcapillary venules of the hamster.* *Am J Physiol* 1991;261:H651-5.
 - 27) Assali AR, Sdringola S, Ghani M, Denkats AE, Yepes A, Hanna GP, Schroth G, Fujise K, Anderson HV, Smalling RW, Rosales OR. *Intracoronary adenosine administered during percutaneous intervention in acute myocardial infarction and reduction in the incidence of "no reflow" phenomenon.* *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;51:27-31.
 - 28) Louis AA, Manousos IR, Coletta AP, Clark AL, Cleland JG. *Clinical trials update: The Heart Protection Study, IONA, CARISA, ENRICHED, ACUTE, ALIVE, MADIT II and RE-MATCH.* *Eur J Heart Fail* 2002;4:111-6.
 - 29) Sakata Y, Kodama K, Komamura K, Lim YJ, Ishikura F, Hirayama A, Kitakaze M, Masuyama T, Hori M. *Salutary effect of adjunctive intracoronary nicorandil administration on restoration of myocardial blood flow and functional improvement in patients with acute myocardial infarction.* *Am Heart J* 1997;133:616-21.
 - 30) Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, Nishikawa N, Masuyama T, Kuzuya T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. *Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction.* *J Am Coll Cardiol* 1999;33:654-60.