Original Articles Korean Circulation J 2000;30(3):271-278

급성 관동맥증후군에서 저분자량 헤파린의 종류와 투여방법에 따른 Anti-Xa 활성도의 분석

연세대학교 의과대학 심장내과 연세심혈관연구소,[1] 임상병리과학교실[2]
김대경[1] · 정남식[1] · 장양수[1] · 최동훈[1] · 최승혁[1] · 이병권[1] · 장혁재[1]
장길진[1] · 편욱범[1] · 하종원[1] · 조승연[1] · 김성순[1] · 김현경[2] · 송경순[2]

Assessment of the Anti-Xa Activities of Low Molecular Weight Heparins in Patients with Acute Coronary Syndrome

Dae-Kyeong Kim, MD[1], Namsik Chung, MD[1], Yangsoo Jang, MD[1], Donghoon Choi, MD[1], Seung-Hyuck Choi, MD[1], Byung-Kwon Lee, MD[1], Hyuk-Jae Jang, MD[1], Kil-Jin Jang, MD[1], Wook-Bum Pyun, MD[1], Jong-Won Ha, MD[1], Seung-Yun Jo, MD[1], Sung-Soon Kim, MD[1], Hyun-Kyung Kim, MD[2] and Kyung-Soon Song, MD[2]

[1]Cardiology Division, Yonsei Cardiovascular Center Yonsei Cardiovascular Research Institute, [2]Clinical Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Standard unfractionated heparin (UFH) has long been used to prevent death and myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome and acute occlusion undergoing percutaneous revascularization. However, UFH binds to several plasma proteins, platelets, and endothelial cells producing a highly variable anticoagulant response. In contrast, Low molecular weight heparin (LMWH) exhibits less protein binding and provides more predictable anticoagulant response with reduced need for patient monitoring and dosage adjustment. The purpose of this study was to assess the anti-Xa activities of LMWH in Korean patients with acute coronary syndrome after recommended dose for caucasians and to determine an optimal method of administration of LMWH. **Materials and Methods** : Twenty five patients with acute coronary syndrome were enrolled and allocated to five separate groups (5 patients in each group) by types according to molecular weight (LMWH (A) : molecular weight of 4500 daltons, LMWH (B) : molecular weight of 6400 daltons) and methods of administration (Group 1A and 1B : Subcutaneous and subcutaneous injections (SC-SC), Group 2 : Intravenous and subcutaneous injections (IV-SC), Group 3A and 3B : Intravenous, subcutaneous and subcutaneous injections (IV-SC-SC). Five groups were as follows : Group 1A ; LMWH (A) 1 mg/kg SC every 12 hours, Group 1B ; LMWH (B) 100 IU/kg SC every 12 hours, Group 2 ; LMWH (A) 1 mg/kg IV bolus and 1 mg/kg SC 12 hours later, Group 3A ; LMWH (A) 0.5 mg/kg IV bolus, 3 hours later 1 mg/kg SC every 12 hours, Group 3B ; LMWH (B) 50 IU/kg IV bolus, 3 hours later 100 IU/kg SC every 12 hours. Anti-Xa activity was measured by amidolytic assay method (Rotachrome, Stago, France) in 555 samples from 25 patients. All the data of anti-Xa activity in each group were plotted

논문접수일 : 2000년 3월 6일
심사완료일 : 2000년 3월 13일
교신저자 : 정남식, 120 - 752 서울 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 심장내과 연세심혈관연구소
전화 : (02) 361 - 7071, 7049 · 전송 : (02) 393 - 2041
E - mail : namsikc@yumc.yonsei.ac.kr

along the sequential time and mean values of them were analyzed by Wilcoxon signed rank test. **Results** : 1) The anti-Xa activity (mean 0.6216±0.238 IU/mL) of LMWH (A) was greater than that of LMWH (B)(mean 0.2587±0.1709 IU/mL) in the conventional SC-SC method ($p<0.001$). 2) The anti-Xa activity of LMWH (A)(mean 0.6203±0.2383 IU/mL) was also greater than that of LMWH (B)(mean 0.468±0.2428 IU/mL) in the IV-SC-SC method ($p<0.001$). 3) More rapid and effective anti-Xa activities were achieved by IV-SC-SC method compared with conventional SC-SC method. **Conclusion** : This study suggests that immediate achievement and optimum maintenance of anticoagulant activity can be accomplished by IV-SC-SC method rather than conventional SC-SC method in patients of acute coronary syndrome. **(Korean Circulation J 2000;30(3):271-278)**

KEY WORDS : Low molecular weight heparin · Anti-Xa activity · Acute coronary syndrome.

서 론

표준형 헤파린(standard unfractionated heparin)은 급성 관동맥증후군의 예방과 치료 뿐 아니라 관동맥성 혈술 후 혹은 혈전용해제 사용이후의 급성폐쇄를 막는데 중요한 역할을 하고 있다. 그러나 표준형 헤파린은 상당량이 체내에서 혈장단백질, 내피세포 그리고 탐식세포 등과 결합하여 생체이용률이 떨어지고 반감기가 짧아 지속적인 항응고활성도감시와 투여용량의 조절이 필요하고, 혈소판감소증 이나 골다공증 등의 합병증으로 장기간 사용하기엔 많은 제한점이 있다. 이러한 한계를 극복하고자 하는 많은 연구결과로 표준형 헤파린에서 유도된 저분자량 헤파린이 개발되었으며 이는 생체이용률이 높아 하루에 한 두 번의 피하주사 혹은 정맥투여로도 적절한 혈중농도를 유지할 수 있어 사용하기에 편리하고 혈중 활성도를 미리 예측할 수 있어 외래에서 항응고활성도감시와 용량 조절 없이도 사용할 수 있어 장기적인 항응고요법이 용이하게 되었다. 최근 외국에서 대단위 다기관 공동연구로 행해진 연구들에서 저분자량 헤파린은 표준형 헤파린에 비해 그 우수함과 유용도가 증명되었다. 하지만 이들 연구에서 투여된 저분자량 헤파린의 권장용량을 한국인 환자에게 투여하였을 때 혈중 anti-Xa 활성도에 대한 연구는 아직 보고된 바 없다.

본 연구의 목적은 한국인의 급성 관동맥증후군 환자에서 분자량이 서로 다른 두 종류의 저분자량 헤파린의 투여방법에 따른 anti-Xa 활성도를 측정하고 가장 빠른 시간 내에 혈중항응고활성도를 이루고 유지할 수 있는 적절한 투여방법을 결정하고자 하였다.

대상 및 방법

대상 및 방법

급성 관동맥증후군으로 내원한 25명(불안정 협심증 22례, 급성 심근경색 3례)을 대상으로 하였다. 대상군의 평균연령은 58±8세이었으며 남자가 18명 여자가 7명 이었다. 평균체중은 67±8 kg이었으며 평균 체표면적은 1.75±0.13 m^2 이었다(Table 1). 혈청생화학 검사에서 BUN creatinine AST ALT PTT는 모두 정상 범위였다. 분자량이 4500 daltons인 저분자량 헤파린(A)와 6400 daltons인 저분자량 헤파린(B)를 각각 1 mg(=100 IU anti-Xa)/kg과 100 IU/kg을 투여하였으며 투여방법에 따라 모두 5 group에서 anti-Xa 활성도를 분석하였다.

Group 1A : LMWH(A) 1 mg/kg SC every 12 hours

Group 1B : LMWH(B) 100 IU/kg SC every 12 hours

Group 2 : LMWH(A) 1 mg/kg IV, SC 12 hours later

Group 3A : LMWH(A) 0.5 mg/kg IV bolus, 3 hours later LMWH(A) 1 mg/kg SC, then SC every 12 hours

Group 3B : LMWH(B) 50 IU/kg IV bolus, 3 hours later LMWH(B) 100 IU/kg SC,then SC every 12 hours

모든 환자는 관동맥중환자실에 입원하여 대퇴정맥에 6F의 유치도관을 삽입하여 Group 1과 Group 2에서는 저분자량 헤파린의 주사직전, 처음 주사 후 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 7시간, 9시간, 12시간,

두번째 주사 후 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 7시간, 9시간, 12시간에 각 환자로부터 모두 19회의 혈액을 채취하였으며 Group 3에서는 저분자량 헤파린의 정맥주사직전, 처음 주사 후 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 3시간 첫 번째 피하주사 후 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 7시간, 9시간, 12시간, 두 번째 피하주사 후 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 7시간, 9시간, 12시간에 모두 27회의 혈액을 채취하였다.

Anti-Xa 활성도검사

0.129 mole의 trisodium citrate이 포함된 시험관에 혈액을 채취한 후 30분 이내 이들을 1,500 g에서 15분간 원침하였으며 혈소판결핍혈장을 분리하여 -70℃ 냉장고에 보관하였다. 검체는 모두 37℃에서 녹인 후 anti-Xa 활성도를 연속적으로 검사하였다. Anti-Xa 활성도는 비색법(amidolytic assay)인 Rotachrome (Stago, Asnieres, France)시약을 이용하여 STA(Stago) 자동응고기기로 측정하였다.[1] 모든 검사과정은 제조회사의 술식에 따랐으며 표준곡선 작성시 상품화된 표준물질(Hepanorm, Stago)을 이용하였다.

분 석

모든 결과는 평균±표준편차로 나타내었으며 각 군간의 비교는 Kruscal-Wallis test를 이용하였고 p값이 0.05미만인 경우 통계적으로 의미가 있는 것으로 판정하였다. 각 군간의 시간대별로 측정한 anti-Xa 활성도는 Wilcoxon signed rank test로 p값이 0.05미만인 경우 통계적으로 의미가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

분자량이 4500 daltons인 저분자량 헤파린(A)을 12시간 간격으로 피하주사로 투여한 Group 1A의 평균 anti-Xa 활성도는 0.6216±0.238 IU/mL로 분자량이 6400 daltons인 저분자량 헤파린(B)를 투여한 Group 1B의 0.2587±0.1709 IU/mL 보다 높아 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.001$). Group 1A에서 30분째 anti-Xa 활성도는 0.246±0.086 IU/mL 1시간째 0.426±0.1092 IU/mL 2시간째 0.652±0.0746 IU/mL 3시간째 0.68±0.0734 IU/mL 4시간째 0.7±0.058 IU/mL로 최고치에 도달하였다가 5시간째 0.646 ± 0.0734 IU/mL로 하강하기 시작하여 12시간째에 0.366 ±0.057 IU/mL까지 하강하였으며 두 번째 투여 30분째에 다시 0.618±0.148 IU/mL로 상승하여 3시간째 0.93±0.084 IU/mL로 최고치에 도달한 후 12시간째 0.538±0.102 IU/mL로 유지되었다. 따라서 Group 1A에서는 일반적으로 알려진 치료활성도(0.3 0.7 IU/mL)에 도달하는데 첫 번째 저분자량 헤파린을 피하주사 후 1시간이 소요되었다(Fig. 1).

한편 분자량이 6400 daltons인 저분자량 헤파린(B)를 모두 피하주사로 투여한 Group 1B에서는 30분째 anti-Xa 활성도는 0.1±0.082 IU/mL 1시간째 0.192 ±0.1361 IU/mL 2시간째 0.296±0.179 IU/mL 3시간째 0.346±0.191 IU/mL로 최고치에 도달하였다가 4시간째 0.342±0.203 IU/mL 5시간째 0.322±0.161 IU/mL로 점점 하강하면서 12시간째에 0.074±0.080 IU/mL로 최저치에 도달하였으며 두 번째 투여 30분째에 다시 0.284±0.191 IU/mL로 상승하여 3시간째

Table 1. Characteristics of the study patients

	Group 1A (n=5)	Group 1B (n=5)	Group 2 (n=5)	Group 3A (n=5)	Group 3B (n=5)	P value
Age	55 ± 7	58 ± 8	59 ± 10	58 ± 6	60 ± 9	NS
Height (cm)	161.2 ± 7.2	167 ± 6.8	169.4 ± 9.4	163.8 ± 6.1	166 ± 7.7	NS
Weight (kg)	64.8 ± 11.6	69.4 ± 5	70 ± 9	65.4 ± 4	67 ± 9.8	NS
Body surface area (m^2)	1.7 ± 0.18	1.79 ± 0.09	1.81 ± 0.14	1.72 ± 0.08	1.75 ± 0.15	NS
BMI (kg/m^2)	24.7 ± 2.2	24.9 ± 1.5	24.4 ± 3.1	24.3 ± 1.1	24.2 ± 2.4	NS
Cholesterol, mg/dL	202.4 ± 25.1	198 ± 28.8	168.6 ± 47.5	180.2 ± 58.1	177.8 ± 22.6	NS
Triglyceride, mg/dL	167 ± 46.3	195 ± 10.2	107. 4 ± 18.2	118.8 ± 63.7	145.8 ± 52.4	NS
HDL, mg/dL	51.2 ± 19.6	43.6 ± 4.8	42.8 ± 14.1	35.6 ± 5.6	42.49 ± 9.2	NS
LDL, mg/dL	117.8 ± 32.2	115.4 ± 16.1	104.3 ± 40.6	120.8 ± 45.5	106.2 ± 14	NS

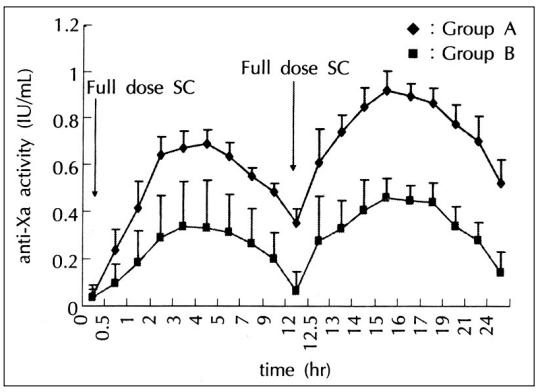

Fig. 1. Anti-Xa activity of Group 1A and Group 1B.

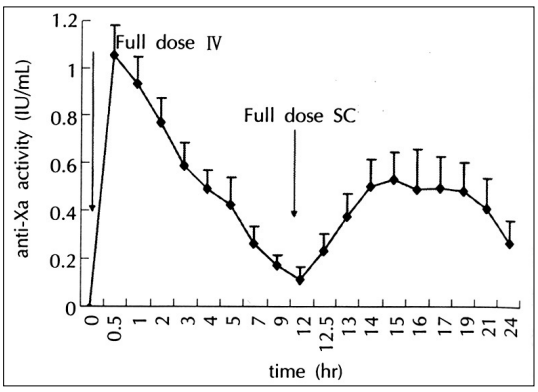

Fig. 2. Anti-Xa activity of Group 2.

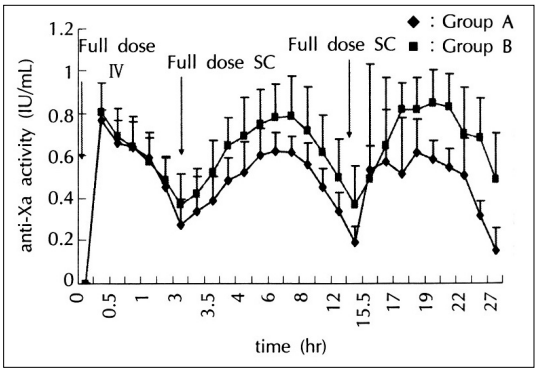

Fig. 3. Anti-Xa activity of Group 3A and 3B.

0.47±0.085 IU/mL로 최고치에 도달한 후 12시간째 0.154±0.092 IU/mL로 하강하여 평균 anti-Xa 활성도가 0.2587±0.1709 IU/mL이었다. 따라서 Group 1B에서는 일반적으로 알려진 anti-Xa 활성도(0.3 0.7 IU/mL)에 도달하는데 첫 번째 저분자량 헤파린을 피하주사 후 3시간이 소요되었다. 하지만 4시간이후에는 하강하여 12시간째에는 0.074 IU/mL까지 하강하였다(Fig. 1).

Group 2에서는 저분자량 헤파린(A)를 처음에 정맥주사로 투여하였으며 12시간 후에는 피하주사로 투여하였는데 평균 anti-Xa 활성도는 0.5387±0.3212 IU/mL이었으며 투여한지 30분째에 곧 anti-Xa 활성도가 1.2408 ±0.144 IU/mL로 최고치에 도달하였으며 3시간째 0.698±0.1089 IU/mL 5시간째까지 0.508±0.135 IU/mL 유지한 후 점점 하강하여 7시간째 0.32±0.08093 IU/mL 12시간째에는 0.14±0.065 IU/mL까지 떨어졌다. 이후 같은 용량을 피하주사한후 30분째 anti-Xa 활성도는 0.28±0.082 IU/mL 1시간째 0.45 ±0.115 IU/mL 2시간째 0.598±0.133 IU/mL 3시간째 0.63 ±0.137 IU/mL로 최고치에 도달하였다가 4시간째 0.582 ±0.197 IU/mL 5시간째 0.59±0.157 IU/mL 7시간째 0.58±0.139 IU/mL 9시간째 0.49±0.15 IU/mL 12시간째에 0.326±0.113 IU/mL로 떨어졌다(Fig. 2).

Group 3A와 Group 3B에서는 모두 저분자량 헤파린을 처음에 정맥주사로 치료권장량의 절반용량을 투여한 후 3시간 후부터 12시간 간격으로 2번 피하주사로 치료권장량을 투여하였다.

분자량이 4500 daltons인 저분자량헤파린(A)를 투여한 Group 3A의 평균 anti-Xa 활성도는 0.6203± 0.2383 IU/mL로 분자량이 6400 daltons인 저분자량 헤파린(B)를 투여한 Group 3B의 0.468±0.2428 IU/mL 보다 높아 통계적으로 유의한 차이를($p<0.001$) 보였다.

Group 3A와 3B에서 각각 초기 15분에 anti-Xa 활성도는 0.806±0.1412 IU/mL 0.77±0.0539 IU/mL에 도달하였으며, 1시간째 0.574±0.136 IU/mL 0.592 ±0.097 IU/mL, 2시간째 0.484±0.114 IU/mL 0.456 ±0.137 IU/mL, 3시간째 0.37±0.148 IU/mL 0.278 ±0.121 IU/mL이었다. 이 3시간째에 두 군에게 모두 피하주사로 치료권장량을 투여하였으며 첫 번째 피하주사 후 anti-Xa 활성도는 15분째 0.422±0.1184 IU/mL, 0.34±0.166, 1시간째 0.692±0.134 IU/mL 0.526±0.145 IU/mL, 2시간째 0.754±0.162 IU/mL 0.606±0.13 IU/mL, 4시간째 0.79±0.162 IU/mL 0.616±0.079 IU/mL로 최고치에 도달하였다가 다시 점점 하강하여 7시간째 0.622±0.174 IU/mL 0.456 ±0.086 IU/mL, 12시간째에 0.37±0.1875 IU/mL 0.194 ±0.0805 IU/mL까지 하강하였다. 이후 다시

권장량을 다시 피하주사한후 30분째 0.492±0.158 IU/mL 0.538±0.5004 IU/mL, 1시간째 0.648±0.1714 IU/mL 0.572±0.4011 IU/mL, 2시간째 0.818±0.1322 IU/mL 0.516±0.264 IU/mL, 4시간째 0.854±0.157 IU/mL 0.59±0.0872 IU/mL로 최고치에 도달하였다가 다시 하강하기 시작하여 12시간째에 0.492±0.219 IU/mL 0.16±0.1042 IU/mL까지 하강하였다(Fig. 3).

고 안

급성관동맥증후군의 치료에 있어서 표준형 헤파린의 효과는 여러 연구에서 입증되었다.[2-4] 하지만 표준형 헤파린은 그 작용에 있어서 몇 가지 제한점을 지니고 있다. 첫째 헤파린은 강한 음이온을 지니고 있어 내피세포와 탐식세포 및 혈장단백질(platelet factor 4, vitronectin, von Willebrands factor등)과 결합하기 때문에 투여용량에 대한 약물의 반응이 개인에 따라 다르다는 점이다.[5][6] 둘째 간접적인 혈전억제제로 free thrombin은 억제할 수 있지만 피브린과 결합하여 구조가 변화된 fibrin-bound thrombin은 억제하지 못 할 뿐 아니라 prothrombinase 복합체에 있는 활성화된 제10인자를 억제시키지 못하여 fibrin-bound thrombin에 의하여 혈소판의 활성화와 혈전형성이 증가할 수 있다는 것이다.[7][8] 셋째 헤파린이 thromboxane A_2를 발생시키고 adenosine diphosphate와 epinephrine에 대한 혈소판의 반응을 강화함으로서 혈소판 응집을 유도하는 것으로 알려져 있다. 넷째 혈소판과 결합하여 platelet factor 4와 복합체를 형성하여 항체형성을 자극하고 이로 인해 혈소판 감소증을 일으킬 수 있는데 이는 투여 4 14일 사이에 보통 관찰된다.[9] 다섯째 장기간 투여시에는 골밀도의 감소와 골절이 발생할 수 있다는 단점이 있다. 그 외에도 표준형 헤파린은 좁은 치료영역으로 지속적인 혈중감시가 필요하다.

이해 비해 표준형 헤파린의 polysaccharide chain으로부터 화학 및 효소적 해축(depolymerization)에 의해 생성된 저분자량 헤파린은 트롬빈을 비활성화시키는 능력은 감소되어있지만 활성화된 제10인자를 더욱 선택적으로 억제하는데, 활성화된 제10인자가 여러 개의 트롬빈을 생성하는 것을 고려할 때 훨씬 증가된 항응고 효과를 가질 수 있을 것으로 추측할 수 있다. 저분자량 헤파린의 anti-Xa/anti-II 활성도의 비는 종류에 따라 2 : 1에서 4 : 1로 다양하다. 저분자량 헤파린은 혈중 단백질과 결합이 적어 투여용량에 대한 반응의 예측이 가능하고 단식세포 및 내피세포와의 결합이 적어 혈중 반감기가 길며 조골세포와 결합이 적어 파골세포에 대한 자극이 감소하여 결과적으로 장기간 투여시 골밀도의 감소가 적다고 알려져 있다. 그 외 platelet factor 4는 표준형 헤파린에 대해서는 항트롬빈과 경쟁적으로 결합하여 항응고 효과를 감소시키는데 비해 저분자량 헤파린에 대해서는 이러한 반응을 일으키지 않으며, 저분자량 헤파린은 prothrombinase 복합체와 결합된 혈소판은 억제하지만 von Willebrands factor에 의존적인 혈소판 응집은 억제하지 않아 표준형 헤파린과 비교할 때 같은 정도 또는 그 이상의 항응고 효과를 지니면서도 출혈경향이 작은 장점이 있다.[10]

저분자량 헤파린에 대한 임상적 경험은 최근에 이르러 많이 보고되고 있다. 심부정맥 혈전증이나 급성폐색전증의 치료에 있어서 저분자량과 표준형 헤파린의 동등성이 입증되었는데 Levine 등은 근위부 심부정맥 혈전색전증 환자에서 저분자량 헤파린과 표준형 헤파린을 투여한 두 군에서 재발율이 각각 5.3%와 6.7%로 서로 비슷함을 보고하였고,[11] Koopman 등은 심부정맥 혈전증을 가진 환자에서 재발율이 6.9%와 8.6%로 두 군간에 통계학적 차이가 없어 그 효과가 동등하다고 주장하였다.[12] Simonnneau등은 급성 폐색전증 환자에서 저분자량 헤파린과 표준형 헤파린을 비교하여 두 군간의 재발, 출혈, 사망률을 비교하여 통계적 차이가 없음을 보고하기도 하였다.[13] 최근에 이르러서는 동맥혈전질환에서 저분자량 헤파린이 안전하고 효과적인 항응고제로 보고되고 있다.

FRISC연구는 심근경색증에서 dalteparin과 aspirin을 같이 투여한 군과 aspirin만 투여한 두 군에서 급성기 6일 동안의 사망과 새로운 심근경색증의 발생이 dalteparin과 aspirin을 같이 투여한 군에서 63% 감소하였음을 보고하여 이전의 heparin과 aspirin을 병합투여한 결과와 유사한 성적을 보고하였다. 이러한 효과는 dalteparin을 투여한 후 40 50일까지 유지되었으나 투여중단 4 5개월후 부터는 aspirin만 투여했던 군과 통계적 차이가 없어, 특히 고위험군의 환자에서 보다 장기적인 항 응고요법의 필요성을 제시하였다.[14] FRIC 연구는 심근경색증에서 급성기 6일 동안에 저분자량 헤파린(dalteparin)과 표준형 헤파린을 투여한 군에서

각각 사망 및 새로운 심근경색의 발생이 비슷하여 저분자량 헤파린과 표준형 헤파린의 효과가 동등하였음을 보고하였다.[15] ESSENCE 연구는 급성 관동맥 증후군 환자에서 저분자량 헤파린(enoxaparin)과 표준형 헤파린을 투여한 군에서의 14일과 30일째의 사망과 심근경색 및 협심증의 재발율을 16.6% 19.8%와 19.8% 23.3%로 보고하여 저분자량 헤파린이 표준형 헤파린에 비해 통계적으로 우수함을 보고하였고,[16] 두 군의 1년 추적결과에서도 사망과 심근경색 및 협심증의 재발이 각각 32% 35.7%로서 저분자량 헤파린은 급성 관동맥증후군에서도 안전하고 효과적인 항응고제임을 입증하였다.[17] 현재까지 8종류 정도의 저분자량 헤파린이 개발되었으며 이들의 효과를 측정하는 방법에 있어 논란의 여지가 있지만 일반적으로 anti-Xa 활성도를 이용하고 있다.

TIMI 11A 연구에서는 enoxaparin을 30 mg IV bolus 후 각각 1 mg/kg를 피하주사로 투여한 군과 1.25 mg/kg를 피하주사로 투여한 두 군을 비교하였을 때 주요출혈의 합병증은 각각 1.9%, 6.5%로 통계적으로 유의한 차이를 보이지만 그 치료효과는 비슷하여 전자의 투여 방법이 후자에 비해 우수함을 제시하였는데 이들 환자에서 enoxaparin 투여후 정량적인 antiXa의 활성도는 측정하지 않았다.[18] 아직 저분자량 헤파린의 효과적인 혈중농도는 알려져 있지 않지만 표준형 헤파린의 aPTT를 1.5 2.5배 유지하는 것은 anti-Xa 활성도 0.3 0.7 IU/mL에 해당되는 것으로 알려져 있다.[19][20]

최근 TIMI 11B 연구에서는 enoxaparin을 급성기의 Q파 심근경색증을 제외한 급성관동맥 증후군 환자에서 30 mg IV bolus 투여후 매 12시간마다 피하주사로 1.0 mg/kg을 투여하여 표준형 헤파린을 투여하였을 때보다 단기간 사망율과 심혈관 사고율이 유의하게 감소하였음을 보고하였다.[21] 하지만 이들 연구에서도 전자의 투여방법을 시행하였을 때 시간에 따른 anti-Xa 활성도에 대한 정량적인 검증은 없었다.

본 연구에서는 분자량이 서로 다른 두 종류 저분자량 헤파린의 상응하는 용량(LMWH(A) : 1 mg/kg, LMWH(B) : 100 Iu/kg)을 각각 다른 방법으로 투여하고, 투여방법에 따른 anti-Xa 활성도를 측정하여 급성관동맥 증후군에서 효과적으로 가장 빠른 시간 내에 유효한 anti-Xa 활성도에 도달시키고 이를 안정적으로 유지할 수 있는 투여방법을 모색하고자 하였다. 그 결과 투여방법에 관계없이 저분자량 헤파린(A)는 저분자량 헤파린(B) 보다 의미있게 높은 anti-Xa 활성도를 보였다($p<0.001$). 그리고 저분자량 헤파린을 12시간 간격으로 피하주사로 투여한 Group 1A에서 일반적으로 알려진 평균 anti-Xa 활성도 0.3 0.7 IU/mL에 도달하는데 1시간이 소요되었으며 Group 1B에서는 3시간이 소요되었다. Group 1B는 평균 anti-Xa 활성도가 0.2587±0.1709 IU/mL로 FRIC 연구의 평균 anti-Xa 활성도 0.35 IU/mL에 미치지 못하였지만 이는 본 연구에서 사용한 용량(100 IU/kg)과 FRIC 연구의 추천용량(120 IU/kg)이 다르기 때문인 것으로 생각한다. Group 3A와 3B는 평균 anti-Xa 활성도가 각각 0.6203±0.2383 IU/mL와 0.468±0.248 IU/mL로 적절한 anti-Xa 활성도를 유지하면서 정맥주사후 15분에 anti-Xa 활성도를 측정하였을 때 Group 3A는 0.81 IU/mL Group 3B는 0.78 IU/mL로 치료활성도에 빨리 도달하였음을 알 수 있었다. 물론 이 활성도는 IV bolus 후 15분 이내에서 더 높은 수치에 도달하였을 가능성이 Fig. 3을 보면 추측할 수 있다. Group 3A에서는 IV bolus후 3시간째에 0.37 IU/mL, Group 3B는 0.27 IU/mL에 도달하였으며 이 두 군에서 출혈의 합병증은 없었다. 처음 enoxaparin 30 mg을 IV bolus로 투여하고 enoxaparin 1.0 mg/kg을 곧 바로 동시에 매 12시간마다 투여한 TIMI 11B 연구에서는 표준형 헤파린 투여군에 비해 저분자량 투여군에서 투여 12시간내 주요출혈의 빈도는 비슷하였으나(0.7% vs 0.8% $p=0.714$), 사소한 출혈(minor hemorrhage)은 enoxaparin 투여군에서 더 많았다(2.3% vs 5.1% $p<0.001$). 이는 처음 투여시 enoxaparin을 IV bolus와 피하주사를 시간의 간격을 두지 않고 곧 바로 동시에 투여한 방법에 기인하지 않았나 사료된다. 왜냐하면 본 연구의 결과에서 보면 절반량을 IV bolus하였을 때 곧 충분한 치료활성도를 상회하였는데 TIMI 11B 연구에서처럼 IV bolus와 피하주사를 동시에 시행하였을 때 anti-Xa 활성도는 이 보다 훨씬 더 높았을 가능성이 많기 때문이 아닌가 사료된다.

결론적으로 본 연구의 결과를 볼 때 급성관동맥 증후군에서 저분자량 헤파린의 투여 방법은 권장량의 절반량을 IV bolus로 투여하고 anti-Xa 활성도가 절반으로 떨어지는 3시간째에 권장량을 매 12시간마다 피하로 투여하는 것이 안전하고 일정한 혈중 활성도를 유지

하는 방법으로 사료된다.

본 연구의 제한점

저분자량 헤파린B의 용량을 급성관동맥 증후군에서 권장하는 120 IU/kg를 투여하지 않고 저분자량 헤파린A와 동등성을 비교하기 위해 100 IU/kg를 투여하여 이 제제의 혈중 anti-Xa 활성도가 치료활성도에 미치지 못하였다. 하지만 저분자량 헤파린B의 권장량(120 IU/kg)을 투여하였더라면 혈중 치료활성도에 도달하였을 것으로 사료된다. 본 연구에서는 그 대상환자가 작아서 이를 일반화하는데 문제점이 있을 수 있으나 Figs. 1, 2 and 3에서 보는 바와 같이 혈중활성도의 개인에 따른 변이가 매우 작았음을 유추하여 볼 때 무리가 없을 것으로 사료된다. 그렇지만 이러한 투여방법에 따른 저분자량 헤파린의 효과와 안정성에 대한 더욱 더 확고한 입증을 위하여 많은 환자에서 전향적인 다기관 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구대상 :

표준형 헤파린은 급성 관동맥증후군의 예방과 치료에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있지만 생체 이용률이 낮아 지속적인 혈중 활성도의 감시가 필요하다. 표준형 헤파린에서 유도된 저분자량 헤파린은 높은 생체이용률로 여러 연구에서 그 유용성이 입증되었지만, 한국인에서 이의 혈중 anti-Xa 활성도 대한 연구는 아직 알려진 바 없다. 본 연구의 목적은 한국인의 급성 관동맥증후군 환자에서 분자량이 다른 두 종류의 저분자량 헤파린의 투여방법에 따른 anti-Xa 활성도를 측정하고 이의 적절한 투여방법을 결정하고자 하였다.

방 법 :

급성 관동맥증후군으로 본원을 방문한 25명(불안정 협심증 22례, 비Q파성 급성 심근경색 3례)을 대상으로 분자량이 4500 daltons인 저분자량 헤파린(A)와 6400 daltons인 저분자량 헤파린(B)를 각각 1 mg/kg, 100 IU/kg 투여하였으며 투여방법에 따라 각 그룹에 5명씩 모두 다섯 그룹의 anti-Xa 활성도를 분석하였다.

Group 1A ; LMWH(A) 1 mg/kg SC every 12 hours, Group 1B ; LMWH(B) 100 IU/kg SC every 12 hours, Group 2 ; LMWH(A) 1 mg/kg IV bolus and 1 mg/kg SC 12 hours later, Group 3A ; LMWH(A) 0.5 mg/kg IV bolus, 3 hours later 1 mg/kg SC every 12 hours, Group 3B ; LMWH(B) 50 IU/kg IV bolus, 3 hours later 100 IU/kg SC every 12 hours.

결 과 :

저분자량 헤파린(A)를 투여한 Group 1A의 평균 anti-Xa 활성도는 0.6216±0.238 IU/mL로 저분자량 헤파린(B)를 투여한 Group 1B의 0.2587±0.1709 IU/mL보다 높아 통계적으로 유의한 차이를 보였으며 ($p<0.001$) 저분자량 헤파린(A)을 처음에 정맥주사한 후 12시간째 피하주사한 Group 2에서의 평균 anti-Xa 활성도는 0.5387±0.3212 IU/mL로 투여후 30분에 측정한 anti-Xa 활성도가 1.2408±0.144 IU/mL까지 상승하였다. Group 3A의 anti-Xa 활성도는 0.6203±0.2383 IU/mL로 Group 3B의 0.468±0.2428 IU/mL 보다 높아 통계적으로 유의한 차이를($p<0.001$) 보였지만 두 군 모두 일반적으로 알려진 치료활성도에 15분 내에 도달하면서 적절한 활성도를 유지하였다.

결 론 :

1) 투여방법에 관계없이 분자량이 4500 daltons인 저분자량 헤파린(A)가 분자량이 6400 daltons인 저분자량 헤파린(B)보다 의미있게 높은 anti-Xa 활성도를 보였다($p<0.001$).

2) 저분자량 헤파린 권장량의 절반을 정주하고 3시간 후에 12시간 간격으로 권장량을 피하주사 하는 방법이 초기에 빨리 충분한 anti-Xa 활성도에 도달하고 이를 유지하여 가장 적절한 투여 방법으로 사료된다.

중심 단어 : 저분자 헤파린 · Anti-Xa 활성도 · 급성 관동맥증후군.

■ 감사문

본 연구를 진행할 수 있도록 도와주신 연세의료원 심장혈관센터 관동맥 중환자 집중관리실의 김필자 수간호사 이하 근무자에게 감사드리며 원고를 도와주신 김정훈 김해진양에게도 감사드립니다.

REFERENCES

1) Kim HK, Song KS, Kim DK, Jang YS, Chung NS. *Reagent difference of ant-Xa activity for montoring of low molecular weight heparin. The Korean Journal of Hemostasis and Thrombosis 1999;6:107-15.*
2) Theroux P, Waters D, Shiqiang Q, McCans J, de Guise

P, Juneau M. *Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. Circulation 1993;88:2045-8.*
3) Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. *Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: A meta-analysis. JAMA 1996;276:811-5.*
4) Neri Serneri GG, Gensini GF, Carnovali M, Prisco D, Rogasi PG, Casolo GC, *et al. Association between time of increased fibrinopeptide A levels and episodes of spontaneous angina: A controlled prospective study. Am Heart J 1987;113:672-8.*
5) Hirsh J. *Heparin. N Eng J Med 1991;324:1565-74.*
6) Young E, Prins MH, Levine MN, Hirsh J. *Heparin binding to plasma proteins. An important mechanism for heparin resistance. Thromb Haemost 1992;67:639-43.*
7) Weitz JI, Hudoba M, Massel D, *et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin Ⅲ but is susceptible to inactivation by antithrombin Ⅲ-independent inhibitor. J Clin Invest 1990;86:385-91.*
8) Teifel J, Rosenberg R. *Protection of factor Xa from neutralization by the heparin-antithrombin complex. J Clin Invest 1983;71:1383-91.*
9) Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE, Hayward CPM, Denomme GA, Horsewood P. *Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4. Blood 1994; 83:3232-9.*
10) Hirsh J, Fuster V. *Guide to anticoagulation therapy. Part 1: Heparin. Circulation 1994;89:1449-68.*
11) Levine M, Gent M, Hirsh J, *et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with UFH administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. N Engl J Med 1996;334:677-81.*
12) Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, *et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous UFH administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. N Eng J Med 1996;334:682-7.*
13) Simonneau G, Charbonnier B, *et al. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 1997;337: 663-9.*
14) Wallentin L, Ohlsson J, Swahn E, Karlsson E, Lundin L, Landgren F, *et al. For the FRISC Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. Lancet 1996;347:561-8.*
15) Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad SM, Sanz G, Turpie GG, *et al. Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease study (FRIC). Circulation 1997;96:61-8.*
16) Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromell GJ, Goodman S, *et al. For the ESSENCE Study Group. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. N Engl J Med 1997;337:447-52.*
17) Ferguson JJ. *Meeting highlights: The 47th annual scientific sessions of the American College of Cardiology. Circulation 1998;87:2377-81.*
18) Antman EM. *For the TIMI 11A Trial Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina. Results of TIMI-11A. J Am Coll Cardiol 1997;29:1474-82.*
19) Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller. *Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. Chest 1995;108(suppl):258S-75S.*
20) Peter JZ, James ET, Steven B. *Low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary syndromes. Arch Intern Med 1999;159:1849-57.*
21) Antman EM, Cohen M, Radley D, Mc Cabe C, Rush J, Premmereur J, *et al. For the TIMI 11 B (Thrombolysis In Myocardial Infarction) and ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events) Investigators. Circulation 1999;100:1602-8.*