Original Articles Korean Circulation J 2002;32(9):773-780

헤파린 부착 관상동맥 스텐트의 장기 임상 효과

전남대학교병원 심장센터,[1] 전남대학교 공과대학 응용화학공학부,[2] 전남대학교 의과학연구소[3]
박형욱[1] · 정명호[1,3] · 박옥영[1] · 김인수[1] · 최명자[1] · 이승현[1] · 홍영준[1] · 김 원[1]
김주한[1] · 박우석[1] · 류제영[1] · 안영근[1] · 조정관[1,3] · 조동련[2] · 박종춘[1,3] · 강정채[1,3]

The Long-Term Clinical Effects of Heparin-Coated Coronary Stent

Hyung Wook Park, MD[1], Myung Ho Jeong, MD[1,3], Ok Young Park, MD[1], In Soo Kim, MS[1], Myung Ja Choi, RN[1], Seung Hyun Lee, MD[1], Young Joon Hong, MD[1], Weon Kim, MD[1], Ju Han Kim, MD[1], Woo Suk Park, MD[1], Jay Young Rhew, MD[1], Young Keun Ahn, MD[1], Jeong Gwan Cho, MD[1,3], Dong Lyun Cho, PhD[2], Jong Chun Park, MD[1,3] and Jung Chaee Kang, MD[1,3]

[1]The Heart Center of Chonnam University Hospital,
[2]Faculty of Applied Chemical Engineering of Chonnam National University,
[3]The Research Institute of Medical Sciences, Chonnam National University, Gwangju, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives：A heparin-coated stent has been reported to be effective in the prevention of restenosis in a porcine model. The aim of this study was to compare the long term effects of heparin-coated and bare stents in patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI), with regard to the clinical and angiographic outcomes. **Subjects and Methods**：Thirty patients who underwent PCI at Chonnam National University Hospital between July 1999 and December 2000 were randomly assigned into two groups；Group I had control bare stents (n＝15, 15 lesions, 59±12 years, 13 males) and Group II heparin coated stents (n＝15, 15 lesions, 59±11 years, 14 males). Six months following stenting, followup coronary angiograms were performed in 24 (80%) patients. The average follow-up period was 22±6 months. **Results**：The initial clinical and angiographic characteristics were no different between the two groups. The reference diameters (Group I；2.84±0.57 mm, II；3.34±0.57 mm), minimal luminal (Group I；2.37±0.60 mm, II；2.60±0.59 mm) and diameter stenosis (Group I；16.8±8.8%, II；22.6±8.6%) following stenting, were no different between the two groups. Subacute stent thrombosis was observed in 1 patient (6.7%)of Group I. On follow-up coronary angiograms, the reference (group I；2.46±0.34 mm, group II；2.70±0.43 mm), minimal luminal diameters (group I；1.47±0.59 mm, group II；1.64±0.80 mm)and diameter stenosis (group I；39.4±25.1%, group II；40.8±26.1%) diameters were also no different, and restenosis was observed in 3 (25%) patients of each group. One cardiac death and 3 target vessel revascularizations were observed in each group during follow-up. **Conclusion**：The heparin-coated coronary stents were not effective in the prevention of coronary stent restenosis. **(Korean Circulation J 2002;32(9):773-780)**

KEY WORDS：Coronary diseases；Heparin；Stents；Restenosis.

논문접수일：2002년 6월 20일
심사완료일：2002년 8월 26일
교신저자：정명호, 501-746 광주광역시 동구 학1동 8번지 전남대학교병원 심장센터 501-757
전화：(062) 220-6243 · 전송：(062) 228-7274 · E-mail：myungho@chollian.net

서 론

경피적 관상동맥 중재술은 관상동맥 질환의 치료에 매우 효과적인 방법으로 많은 환자에서 시술되고 있으며, 최근 새롭게 개발되는 스텐트와 리오프로와 같은 강력한 항혈소판제의 도입으로 관상동맥 근위부 병변과 같은 고위험 군에서도 일차 성공률이 매우 높아지고 있다.[1)2)] 풍선 확장술 후 약 30~40%에서는 신생내막 증식과 손상받은 동맥의 수축성 재구도에 의해서 재협착이 발생한다고 알려져 있으며 스텐트의 사용은 최소 내경을 증가시키고 내막박리와 같은 합병증을 예방하여 중요한 치료 방법의 하나로서 자리잡게 되었다. 현재까지는 관상동맥 스텐트 시술만이 풍선 확장술 후에 발생하는 수축성 재구도를 억제하여 재협착률을 20~30%로 감소시킬 수 있는 유일한 방법이나, 신생내막 증식에 의한 재협착은 아직도 해결되어야 할 문제점으로 남아있다.[3)]

약물 부착 스텐트는 국소적으로 약물을 전달하여 혈관 중재술에 따른 혈전 형성이나 재협착을 감소시키고 전신적으로 약물이 투여되었을 때의 합병증을 감소시킬 수 있다는 장점이 있다. 최근에는 스텐트에 방사성 동위원소를 부착하여 재협착을 억제하고자 하는 노력도 이루어지고 있다.[4)]

헤파린은 혈소판과 과립구의 유착과 활성을 최소화하고 증식성 혈관 반응을 억제하며 혈전형성을 감소시키는 것으로 알려져 있다.[5)] 관상동맥 스텐트에 가장 먼저 부착되었던 약물은 헤파린으로서 BENESTENT II 연구에서는 재협착 예방에 효과가 있다고 보고 되었으며,[6)] 최근에 rapamycin, paclitaxel등의 약제를 부착한 관상동맥 스텐트에 대한 임상연구가 시도되고 있다.[7)8)]

본 교실에서는 돼지 관상동맥 모형을 이용하여 헤파린 부착 스텐트를 시술하여 재협착을 예방할 수 있다고 보고한 바 있으며,[9)10)] 본 연구에서는 국내에서 개발한 헤파린 부착 관상동맥 스텐트와 대조 스텐트를 관상동맥 질환자를 대상으로 시술하여 장기적 임상 효과를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

대상 환자

관상동맥 질환의 진단하에 전남대학교 병원 심장센터에서 1999년 7월부터 2000년 12월까지 관상동맥 중재술을 시술 받았던 30명의 환자를 대상으로 대조 스텐트를 시술한 군을 I군(남 13명, 여 2명, 연령 59±11세), 헤파린 부착 스텐트를 시술한 군을 II군(남 14명, 여 1명, 연령 59±12세)으로 하여 교대로 시술한 후 두 군을 전향적으로 분석하였다.

대상 환자의 임상 진단명은 급성 심근경색증이 I군 7명(46.6%), II군 8명(53.3%), 불안정형 협심증이 I군 4명(26.7%), II군 5명(33.3%), 안정형 협심증이 I군 4명(26.7%), II군 2명(13.4%) 등이었고 동맥경화의 위험인자는 당뇨병이 I군 6명(40%), II군 4명(26.7%), 고지혈증이 I군 6명(40%), II군 4명(26.7%), 고혈압이 I군 7명(46.6%), II군 6명(40%), 흡연이 I군 6명(40%), II군 8명(53.3%) 등으로서 양군간에 차이가 없었다(Table 1).

방 법

헤파린 부착 관상동맥 스텐트의 제작

헤파린 부착 스텐트는 저온 플라즈마 공정을 이용하여 스텐트의 표면에 헤파린과 친화성이 좋은 유기박막을 코팅한 다음 스텐트를 헤파린 용액에 담구어 헤파린을 부착하는 방법으로 제조하였다. 저온 플라즈마 공정은 기체 또는 유기증기를 저압상태에 있는 반응기에 주입하면서 전기적 방전을 이용하여 플라즈마 상태로 전환시킬 때 생성되는 반응종들을 이용하여 고체의 표면을 개질시키는 공정으로서,[11-14)] acrylic acid, diamin-

Table 1. Baseline clinical characteristics

	Group I (Control stent)	Group II (Heparin-coated stent)	p
Number (n)	15	15	
Age (years)	59±11	59±12	0.894
Sex (male/female)	13/2	14/1	0.736
Clincal diagnosis (n, %)			0.692
Acute myocardial Infarction	7 (46.6)	8 (53.3)	
Unstable angina	4 (26.7)	5 (33.3)	
Stable angina	4 (26.7)	2 (13.4)	
Risk factors (n, %)			0.879
Diabetes mellitus	6 (40)	4 (26.7)	
Hypercholesterolemia	6 (40)	4 (26.7)	
Hypertension	7 (46.7)	6 (40)	
Smoking	6 (40)	8 (53.3)	

ocyclohexane 등의 플라즈마를 이용할 경우 고체의 표면에 고농도의 카르복실기 또는 아민기가 함유된 박막을 손쉽게 코팅할 수 있다.[13)14)] 헤파린 부착 스텐트는 diaminocyclohexane 플라즈마로 스텐트의 표면을 처리하여 헤파린과 화학결합이 가능한 아민기를 함유한 박막을 코팅하였으며, 박막이 스텐트에 강하게 접착될 수 있도록 박막 코팅 전에 스텐트를 초음파 세척기로 세척한 다음 산소 플라즈마로 다시 이물질을 제거하는 전처리 과정을 거쳤다. 산소 플라즈마 처리 및 박막 코팅에 사용한 플라즈마 반응기는 내경 15 cm, 길이 30 cm 크기의 튜브형 플라즈마 반응기였으며, 스텐트를 반응기 중앙에 위치한 플레이트에 위치시키고 진공펌프를 이용하여 반응기의 내부압력을 0.01 torr 이하로 낮춘 다음 전처리 과정에서는 산소가스를 주입하여 압력이 0.1~0.5 torr가 되도록, 그리고 박막코팅 과정에서는 diaminocyclohexane 증기를 주입하여 압력이 0.25 torr가 되도록 하여 플라즈마를 발생시켰다. 플라즈마 발생을 위한 방전은 전력은 20와트, 처리시간은 5분이었다. 박막코팅이 끝난 후에는 반응기의 압력이 다시 0.1 torr 이하가 되도록 낮춘 다음 공기를 주입하여 스텐트를 꺼냈다. 이렇게 박막이 코팅된 스텐트는 25℃ 및 50℃의 헤파린 용액에 60분간 담구어 헤파린을 부착하였으며, 약하게 결합된 헤파린을 제거하기 위해서 deionized water에서 1분간 세척하였다. 박막의 두께는 thickness monitor를 이용하여 측정한 결과 25 Å 정도였으며, 부착된 헤파린의 두께는 무게변화와 표면적을 이용하여 계산한 결과 약 500~1,000 Å정도이었다.

스텐트 시술 방법 및 시술 후 약물 요법

관상동맥 스텐트 시술은 전남대학교 병원 임상연구 윤리위원회의 심의를 거쳐서 보건복지부의 허가를 받아 시행하였으며, 모든 환자에서 시술 전 동의서를 받았다. 관상동맥 시술 방법은 일반 스텐트 시술과 동일한 방법으로 평균 12 기압의 압력으로 확장하였다. 시술에 따른 혈관 연축이나 급성 폐쇄를 예방하기 위해서 혈관확장제(nitrate, 칼슘길항제), 항응고제(heparin 150 U/kg, 평균 10,000 U), 항혈소판제(시술전 적어도 24시간 전에 aspirin 100~300 mg/일, ticlopidine 500 mg/일)를 사용하였다.

시술 전후에 일반혈액검사, 뇨검사, 간기능 검사, 신장기능 검사, 혈당, 지질검사, 응고검사 및 염증 지표 등을 모든 환자에서 시행하였으며 양군간 차이는 없었다.

관상동맥 조영술 및 정량적 분석

관상동맥 조영술상 혈관의 크기, 병변 등의 형태는 American College of Cardiology/American Heart Association 지침에 의해 분류하였고,[15)] 관상동맥 조영술에 대한 정량적 분석은 Philips사의 H5000의 프로그램을 이용하여 스텐트 시술 전후와 추적 관상동맥 조영술시 기준 혈관내경, 병변의 길이, 협착 정도, 최소 혈관내경 등을 분석하였다.

주요 심장사건 분석

평균 추적관찰기간은 22±6개월이었으며 이 기간 동안 심장사, 급성 심근경색증, 심혈관 질환의 재발 및 재관류 요법이 필요하였던 경우 등을 주요 심장사건으로 분류하여 관찰하였다.

추적 관상동맥 조영술

추적 관상동맥 조영술을 받았던 환자는 24예(80%)이었으며 정량적 관상동맥 조영술 분석을 시행하였다.

통계학적 분석

통계적 분석에는 MS Windows®용 SPSS - PC 10.0 (Statistical package for the social sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, USA)을 이용하여 unpaired t - test, Chi - square test로 검증하였고 수치는 ' 평균값±표준편차 '의 형식으로 표시하였다. p 값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

일차 성공률

대조 스텐트 시술 군과 헤파린 부착 관상동맥 스텐트 시술군 모두에서 일차 시술 실패는 없이 성공하였다.

급성 및 아급성 스텐트 혈전

모든 환자에서 시술 전 헤파린을 정주하여 활성화 응고 시간(ACT, activated clotting time)을 240초 이상으로 유지하였으며 아급성 스텐트 혈전이 대조 I군에서 1예(6.7%) 있어 Abciximab(ReoPro®)을 사용하였고 추적 관상동맥 조영술상 재개통되었음을 확인하였다.

관상동맥 스텐트 시술 및 추적 관상동맥 조영술

스텐트 시술의 적응증으로는 아최적 풍선 확장술 결과(suboptimal balloon result)가 I군 12예(80%), II군 11예(73.3%), 재협착 병변이 양군에서 각 1예(6.7%), 내막 박리(dissection)는 II군에서 1예(6.7%) 있었고 선택적 스텐트 시술(elective stenting)이 양군에서 2예(13.3%)이었다.

스텐트의 평균 내경은 I군 2.80±0.31 mm, II군 2.93±0.31 mm(p=0.261) 이었고, 스텐트의 길이는 I군 14.13±6.06 mm, II군 14.46±4.29 mm(p=0.863) 이었다. 정량적 관상동맥 조영술 분석에서 병변의 길이는 I군 7.92±2.68 mm, II군 8.73±2.90 mm(p=0.439), 스텐트 시술 전 기준 내경은 I군 2.65±0.76 mm, II군 2.84±0.69 mm(p=0.479), 스텐트 시술 전 병변부 최소 혈관 내경은 I군 0.68±0.44 mm, II군 0.99±0.43 mm(p=0.073), 내경협착률은 I군 72.3±17.4%, II군 65.6±10.7% 이었고(p=0.232), 스텐트 시술 후 기준 내경은 I군 2.84±0.57 mm, II군 3.34±0.57 mm(p=0.062), 병변부 최소혈관 내경은 I군 2.37±0.60 mm, II군 2.60±0.59 mm(p=0.325), 내경 협착률은 I군 16.8±8.8%, II군 22.6±8.6%(p=0.090) 이었다. II군에서 스텐트 시술후 기준내경, 최소혈관 내경, 내경 협착률이 컸으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 양군에서 각 12예에 대하여 추적 관상동맥 조영술을 시행하였으며 평균 6.5±2.4개월 후에 이루어졌다. 추적 관상동맥 조영술에서 기준혈관 내경은 I군 2.46±0.34 mm, II군 2.70±0.43 mm(p=0.154), 최소혈관 내경은 I군 1.47±0.59 mm, II군 1.64±0.80 mm(p=0.570), 내경 협착률은 I군 39.4±25.1%, II군 40.8±26.1%(p=0.897) 이었다(Table 2 - 4).

주요 심장사건

평균 추적 관찰기간 22±6개월간 양군에서 각 1예(6.7%)씩 심장사가 있었으며 급성 심근경색증의 재발은 I군에서 1예(6.7%) 있었다. 병변 혈관의 재개통술이 필요했던 경우는 양군에서 3예(20%) 씩 있었다(Table 5).

고 찰

관상동맥 스텐트 시술은 초기 성공률이 95% 이상으로서 현재까지 알려진 관상동맥 중재술 중 가장 효과적인 것으로 그 위치를 확립하였고 세계적으로 연간 수십만 명 이상의 환자들이 관상동맥 중재술을 시술 받고 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 스텐트 시술은 재협착률이

Table 2. Target lesion characteristics and indications for stenting

	Group I (Control stent)	Group II (Heparin-coated stent)	p
Number (n)	15	15	
Target vessel (n, %)			0.514
Left anterior descending artery	8 (53.3)	6 (40)	
Left circumflex artery	3 (20)	4 (26.7)	
Right coronary artery	4 (26.7)	5 (33.3)	
Number of diseased vessels	1.75±0.52	1.53±0.80	0.754
Multivessel disease (n, %)	8 (53.3)	7 (46.7)	0.920
de novo lesion (n, %)	13 (86.7)	12 (80)	0.895
ACC/AHA lesion type (n, %)			0.485
A	0	2 (13.4)	
B1	7 (46.6)	5 (33.3)	
B2	4 (26.7)	3 (20)	
C	4 (26.7)	5 (33.3)	
Indications for stenting (n, %)			0.789
Suboptimal balloon results	12 (80)	11 (73.3)	
Dissection	0	1 (6.7)	
Elective stenting	2 (13.3)	2 (13.3)	
Restenosis	1 (6.7)	1 (6.7)	

ACC/AHA : American College of Cardiology/American Heart Association

Table 3. Quantitative coronary angiographic results before and after stenting

	Group I (Control stent)	Group II (Heparin-coated stent)	p
Number (n)	15	15	
Lesion length (mm)			
Pre PCI	7.92± 2.68	8.73± 2.90	0.439
Reference diameter (mm)			
Pre PCI	2.65± 0.76	2.84± 0.69	0.479
After stenting	2.84± 0.57	3.34± 0.57	0.062
Minimal luminal diameter (mm)			
Pre PCI	0.68± 0.44	0.99± 0.43	0.073
After stenting	2.37± 0.60	2.60± 0.59	0.325
Diameter stenosis (%)			
Pre PCI	72.3 ±17.4	65.6 ±10.7	0.232
After stenting	16.8 ± 8.8	22.6 ± 8.6	0.090
Stent length (mm)	14.9 ± 6.3	14.9 ± 4.0	0.803
Stent diameter (mm)	2.81± 0.31	2.92± 0.31	0.176

PCI : percutaneous coronary intervention

Table 4. Quantitative coronary angiographic follow-up data

	Group I (Control stent)	Group II (Heparin-coated stent)	p
Lesions (n)	12	12	
Reference diameter (mm)	2.46± 0.34	2.70± 0.43	0.154
Minimal luminal diameter (mm)	1.47± 0.59	1.64± 0.80	0.570
Diameter stenosis (mm)	39.4 ±25.1	40.8 ±26.1	0.897

Table 5. Major adverse cardiac events during 22-month clinical follow-up

	Group I (Control stent)	Group II (Heparin-coated stent)	p
Number (n)	15	15	
Cardiac death (n, %)	1 (6.7)	1 (6.7)	1.000
Acute myocardial infarction (n, %)	1 (6.7)	0	0.827
Target vessel revascularization (n, %)	3 (20)	3 (20)	1.000

20~30%로 여전히 높고,[16] 전신적인 항응고제의 사용으로 혈소판 감소나 출혈과 같은 부작용의 위험성이 있다.[17] 스텐트에 약물을 부착하는 방법은 목표병소에 국소적으로 약물을 전달하여 혈관성형술 후의 재협착을 감소시키면서 전신적인 부작용을 줄일 수 있어 현재 많은 연구가 진행되고 있다.[18] 헤파린은 세포배양 및 동물실험에서 평활근 세포와 혈관내막의 증식을 억제한다고 보고되었다. BENESTENT - II[19] 연구에서는 헤파린 부착 Palmaz - Schatz 스텐트를 시술받은 환자에서 급성 및 아급성 스텐트 혈전 형성에 의한 합병증이 없었으며, 6개월 추적 관찰에서도 BENESTENT - I의 대조 스텐트를 시술하였던 군과 비교하여 임상적 무사고 생존률이 높았고 추적 관상동맥 조영술에서 재협착률도 20%에서 13%로 유의하게 감소하였다. 전신적인 항응고 요법 없이 헤파린 부착 스텐트로만 유지했던 군과 전신적인 항응고 요법을 함께 시행하였던 군을 비교하였을 때, 임상적 문제 발생률과 재협착률에서 차이를 보이지 않으면서, 헤파린 부착 스텐트 시술군에서는 출혈의 합병증을 보이지 않았다. 그러나, 최근의 연구들은 헤파린 부착 스텐트가 혈전 형성의 억제에는 효과적인 반면 내막 증식 억제에 대해서는 상반되는 결과를 발표하고 있어 아직 헤파린 부착 스텐트의 재협착 예방에 대한 효과는 논란이 계속되고 있다.[18)20]

본 연구에서는 헤파린을 고분자 플라즈마 공법으로 관

상동맥 스텐트에 부착한 후 동물 실험을 실행하여 스텐트 혈전 및 재협착을 예방할 수 있음을 돼지 관상동맥 모형을 이용하여 확인한 후 임상실험을 시행하였으나, 임상에서 재협착 억제에 대한 유의한 효과는 입증하지 못하였다. 헤파린은 재협착과정의 중요요소인 간질세포의 성장과 분화를 억제하고 세포외액 기질 형성의 억제작용과 평활근 세포증식을 억제하는 작용을 가지고 있다고 밝혀지고 있다. 이러한 특성은 헤파린의 항응고 효과와 무관하게 나타나는 것으로 알려져 스텐트 재협착의 발생을 감소시킬 수 있을 것으로 생각되어 왔다.[6)21)22)]

동물실험에서 재협착 억제 효과를 입증하였으나 임상에서 그 효과를 확인할 수 없었던 이유는 동물 모형은 주로 연령이 적은 동물을 이용하여 정상 혈관에 인위적인 손상을 가하여 재협착을 유발한 것이며, 환자에서는 오랜 기간동안 동맥경화증이 유발되어 혈관내 동맥경화 죽상반의 파열로 관상동맥 증후군이 발생한 것이며 스텐트 재협착에 관여한다고 알려져 있는 혈관내 혈전, 염증반응 등이 동물모형과 인체와 차이가 있기 때문이라생각된다. 또한 동물 모형에서는 주로 4주간의 관찰기간을 설정하였으나, 환자에서는 스텐트 재협착에 있어서 신생내막의 증식이 발생하는데 주로 6개월의 기간이 요구된다는 점도 중요한 차이점의 하나로 생각된다. 또한 스텐트 시술환자에서 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 흡연과 같은 다양한 위험인자가 작용한다는 점도 동물모형과 차이점이라 생각된다.

최근 rapamycin, paclitaxel, actinomycin D 등과 같은 새로운 약물을 부착한 관상동맥 스텐트를 이용하여 좋은 임상결과가 보고되고 있으며, 방사성 동위원소를 부착하여 재협착을 억제하고자 하는 노력도 이루어지고 있다. Rapamycin(Sirolimus)은 streptomyces 곰팡이로부터 추출한 물질로서 cyclin-Cdk 복합체의 억제와 세포주기의 정지를 일으켜 혈관 평활근 세포의 증식과 이동을 억제하는 것으로 알려져 있으며,[23)] 최근에 발표된 RAVEL(Rapamycin-Eluting Versus Plain Polymer Stents) 연구에서는 rapamycin 부착 스텐트 군에서 1년간의 관찰기간 동안 주요 심장사 발생률이 5.8%로 대조군 28.8%에 비하여 현저히 낮고 재협착률은 0%라고 보고하여 주목되고 있다.[24)]

Paclitaxel은 미소관(microtubule) 억제제로서 혈관 평활근 세포의 이동과 혈소판 유도 성장 인자(platelet derived growth factor)에 의한 증식을 억제함이 동물실험에서 밝혀진 바 있으며 rapamycin과 함께 스텐트 재협착에 효과에 대한 연구가 계속 진행되고 있다.[25)]

국소 약물 전달 요법 외에 전신적으로 투여하는 많은 약제들이 동물 실험에서 신생내막의 형성을 억제할 수 있는 것으로 보고되었으나 Probucol과 Tranilast를 제외하고는 풍선확장술 이후 뚜렷한 재협착 억제 효과를 보이지 못하였다.[26)27)] Tranilast는 평활근 세포의 증식과 이동을 억제하고 돼지 관상동맥 모형에서 스텐트 재협착을 억제하는 것으로 보고되었으나 최근의 3상 PRESTO(Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes) 연구에서 효과를 보여주지 못하였다.[28-30)]

본 연구의 제한점으로는 이중 맹검법으로 연구가 이루어지지 않아 환자 병변 선택에 선입견(bias)이 개입되었을 가능성을 배제할 수 없고 대상 환자의 수가 각 군에서 15예로서 비교적 적었고, 각 군에서 12예씩 추적 관상동맥 조영술이 시행되어 헤파린 부착 관상 동맥 스텐트의 효과가 과소평가되었을 가능성이 있다. 결론적으로 헤파린 부착 관상동맥 스텐트는 동물실험에서 스텐트 혈전 및 재협착 예방에 매우 좋은 결과를 보여 주었으나, 임상에서 그 효과를 입증하지 못하였다. 향후 새로운 약물 부착 관상동맥 스텐트의 도입이 임상에 효과적으로 응용될 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

일부 국외 연구에서 헤파린 부착 관상동맥 스텐트가 재협착 예방에 효과가 있다고 보고되어 있으며, 국내 연구진에 의해 개발된 헤파린 부착 관상동맥 스텐트는 돼지 관상동맥 재협착 모델에서 스텐트 혈전 및 재협착을 예방할 수 있었다. 본 연구는 임상에서 관상동맥 질환자를 대상으로 헤파린 부착 관상동맥 스텐트의 장기적인 임상효과를 관찰하고자 하였다.

방 법 :

1999년 7월부터 2000년 12월까지 관상동맥질환의 진단하에 전남대학교 병원 심장센터에서 관상동맥 중재술을 시술 받았던 환자 30예를 대상으로 15병변에 대하여 대조 관상동맥 스텐트를 시술하였고 15병변에 대해서는 헤파린 부착 관상동맥 스텐트를 시술하여 임상적 특성 및 관상동맥 조영술 결과 등을 추적 관찰하여 비교하였다.

결 과 :

양군간에 임상 및 임상병리 검사실 소견 등은 차이가 없었다. 관상동맥 조영술 소견에서 기준 혈관 내경 및 최소 혈관 내경, 내경 협착률 등은 차이가 없었다. 관상동맥 스텐트 시술은 모든 예에서 성공적으로 이루어졌으며, 스텐트 혈전에 의한 급성 및 아급성 스텐트 혈전은 대조 군에서 1예 있었다. 양군에서 각 12예에 대하여 추적 관상동맥 조영술을 시행하였으며 평균 6.5±2.4개월 후에 이루어졌다. 추적 관상동맥 조영술상 기준혈관 내경은 Ⅰ군 2.46±0.34 mm, Ⅱ군 2.70±0.43 mm 이었고, 최소혈관 내경은 Ⅰ군 1.47±0.59 mm, Ⅱ군 1.64±0.80 mm, 내경 협착률은 Ⅰ군 39.4±25.1%, Ⅱ군 40.8±26.1%로 양군간 차이가 없었다(각각 p=0.154, 0.570, 0.897). 추적 관찰 기간 동안 각 군에서 1예씩 심장사가 발생하였고 병변 혈관의 재개통술이 필요하였던 경우는 각 군에서 3예씩 있었다.

결 론 :

헤파린 부착 관상동맥 스텐트는 스텐트 재협착을 예방하지 못하였다.

중심 단어 : 관상동맥 질환 ; 헤파린 ; 스텐트 ; 재협착.

■ 감사문

본 연구는 1999년도 전남대학교 학술연구비와 보건복지부 연구비(HMP - 98 - M - 5 - 0059) 지원에 의해 이루어졌음.

REFERENCES

1) Jeong MH. *The evolving role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in acute coronary syndrome. Korean Circ J 2000;30:890-5.*
2) Ashby DT, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Narasimaiah R, Iakovou I, Polena S, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB. *Comparison of clinical outcomes using stents versus no stents after percutaneous coronary intervention for proximal left anterior descending versus proximal right and left circumflex coronary arteries. Am J Cardiol 2002;89:1162-6.*
3) Mintz GS, Popma JJ, Hong MK, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB. *Intravascular ultrasound to discern devicespecific effects and mechanisms of restenosis. Am J Cardiol 1996;78:18-22.*
4) Wardeh AJ, Knook AH, Kay IP, Sabate M, Coen VL, Foley DP, Hamburger JN, Levendag PC, van der Giessen WJ, Serruys PW. *Clinical and angiographical follow-up after implantation of a 6-12 microCi radioactive stent in patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2001;22:669-75.*
5) Blezer R, Cahalan L, Cahalan PT, Lindhout T. *Heparin coating of tantalum coronary stents reduces surface thrombin generation but not factor IXa generation. Blood Coagul Fibrinolysis 1998;9:435-40.*
6) Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, Sousa E, van der Giessen W, Colombo A, SeabraGomes R, Kiemeneij F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Haude M, Klugmann S, Morel MA. *Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). Lancet 1998;352:673-81.*
7) Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW. *Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. Circulation 2001;103:192-5.*
8) de la Fuente LM, Miano J, Mrad J, Penaloza E, Yeung AC, Eury R, Froix M, Fitzgerald PJ, Stertzer SH. *Initial results of the Quanam drug eluting stent (QuaDS-QP-2) Registry (BARDDS) in human subjects. Catheter Cardiovasc Interv 2001;53:480-8.*
9) Ahn YK, Jeong MH, Kim JW, Kim SH, Cho JH, Cho JG, Park CS, Juhng SW, Park JC, Kang JC. *Preventive effects of the heparin-coated stent on restenosis in the porcine model. Catheter Cardiovasc Interv 1999;48:324-30.*
10) Park HW, Jeong MH, Jang YS, Kim YR, Kim W, Park WS, Kim NH, Kim JW, Kim SH, Cho JH, Ahn YK, Cho JG, Cho DL, Kim HJ, Park JC, Lee JH, Park CS, Kang JC. *The effects of the heparin-coated maximum arterial re-creation (MAC) stent on porcine coronary stent restenosis. Korean Circ J 1999;29:498-506.*
11) Cho DL, Yasuda H. *Tribiological application of plasma polymers. J Appl Polm Sci 1988;42:139-56.*
12) Parker JL, Cho DL, Claesson PM. *Plasma modification of mica: forces between fluorocarbon surfaces in water and a nonpolar liquid. J Phys Chem 1989;93:6121-5.*
13) Cho DL, Claesson PM, Golander CG, Johansson K. *Structure and surface properties of plasma polymerized acrylic acid layers. J Appl Polm Sci 1990;42:1373-90.*
14) Cho DL, O Ekengren. *Composite membranes formed by plasma polymerized acrylic acid for ultrafiltration of bleached effluent. J Appl Polm Sci 1993;47:2125-33.*
15) Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM. *Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection. Circulation 1990;82:1193-202.*
16) Williams DO, Holubkov R, Yeh W, Bourassa MG, alBassam M, Block PC, Coady P, Cohen H, Cowley M, Dorros G, Faxon D, Holmes DR, Jacobs A, Kelsey SF, King SB 3rd, Myler R, Slater J, Stanek V, Vlachos HA, Detre KM. *Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985-1986. Circulation 2000;102:2945-51.*
17) Berger PB, Bell MR, Rihal CS, Ting H, Barsness G, Garratt K, Bellot V, Mathew V, Melby S, Hammes L, Grill D, Holmes DR Jr. *Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement. J Am Coll Cardiol 1999;34:1891-4.*
18) Vrolix MC, Legrand VM, Reiber JH, Grollier G, Schalij MJ, Brunel P, Martinez-Elbal L, Gomez-Recio M, Bar FW, Bertrand ME, Colombo A, Brachman J. *Heparin-coated Wiktor stents in human coronary arteries (MENTOR trial). Am J Cardiol 2000;86:385-9.*
19) Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W, Lunn AC,

Kiemeney F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Suryapranata H, Legrand V, Goy JJ, Materne P, Bonnier H, Morice MC, Fajadet J, Belardi J, Colombo A, Garcia E, Ruygrok P, de Jaegere P, Morel MA. *Heparin-coated PalmazSchatz stents in human coronary arteries. Circulation 1996;93:412-22.*

20) Wohrle J, al-Khayer E, Grotzinger U, Schindler C, Kochs M, Hombach V, Hoher M. *Comparison of the heparin coated vs the uncoated Jostent: no influence on restenosis or clinical outcome. Eur Heart J 2001;22:1808-16.*

21) de Scheerder I, Wang K, Wilczek K, Meuleman D, van Amsterdam R, Vogel G, Piessens J, van de Werf F. *Experimental study of thrombogenicity and foreign body reaction induced by heparin-coated coronary stents. Circulation 1997; 95:1549-53.*

22) Ragosta M, Karve M, Brezynski D, Humphries J, Sanders JM, Sarembock IJ, Gimple LW, Powers ER. *Effectiveness of heparin in preventing thrombin generation and thrombin activity in patients undergoing coronary intervention. Am Heart J 1999;137:250-7.*

23) Marx SO, Marks AR. *Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. Circulation 2001;104:852-5.*

24) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A *randomised comparison of a sirolimuseluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002;346:1773-80.*

25) Honda Y, Grube E, de la Fuente LM, Yock PG, Stertzer SH, Fitzgerald PJ. *Novel drug-delivery stent: intravascular ultrasound observations from the first human experience with the QP2-eluting polymer stent system. Circulation 2001; 104:380-3.*

26) Grube E. *Drug eluting stents: a new era in the stent technology. Cardiol Int 2001;2:5-6.*

27) Tardif JC, Cote G, Lesperance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S, Bilodeau L, Nattel S, de Guise P. *Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. N Engl J Med 1997;337:365-72.*

28) Ishiwata S, Verheye S, Robinson KA, Salame MY, de Leon H, King SB 3rd, Chronos NA. *Inhibition of neointima formation by tranilast in pig coronary arteries after balloon angioplasty and stent implantation. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1331-7.*

29) Kim NH, Jeong MH, Kim W, Kim YR, Lee SU, Kim KH, Cho JH, Park JC, Na KJ, Ahn YK, Cho JG, Ahn BH, Park JC, Kang JC. *The effects of Probucol combined with antiplatelets on the coronary stented patients. Korean Circulation J 2000;30:811-8.*

30) Holmes D, Fitzgerald P, Goldberg S, LaBlanche J, Lincoff AM, Savage M, Serruys PW, Willerson J, Granett JR, Chan R, Shusterman NH, Poland M. *The PRESTO (prevention of restenosis with tranilast and its outcomes) protocol: double-blind, placebo-controlled trial. Am Heart J 2000;139:23-31.*