

급성 관상동맥 증후군 환자에서 저분자량 헤파린과 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제의 병합요법의 장기 임상효과

전남대학교병원 심장센터,¹ 전주예수병원 심장센터²

김주한¹ · 정명호¹ · 류제영² · 양보라¹ · 심두선¹ · 임상엽¹ · 홍영준¹ · 박옥영¹
박우석¹ · 김 원¹ · 안영근¹ · 문 용² · 조정관¹ · 박종춘¹ · 강정채¹

The Long-Term Clinical Outcomes of Low Molecular Weight Heparin Combined with Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor in Patients with Acute Coronary Syndrome

Ju Han Kim, MD¹, Myung Ho Jeong, MD¹, Jay Young Rhew, MD², Bora Yang, MD¹,
Du Sun Sim, MD¹, Sang Yup Lim, MD¹, Young Joon Hong, MD¹, Ok Young Park, MD¹,
Woo Seok Park, MD¹, Weon Kim, MD¹, Young Keun Ahn, MD¹, Yong Moon, MD²,
Jeong Gwan Cho, MD¹, Jong Chun Park, MD¹ and Jung Chae Kang, MD¹

¹The Heart Center of Chonnam National University Hospital, Gwangju,

²The Heart Center of Jeonju Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Platelet activation and aggregation, with resultant arterial thrombus formation, play pivotal roles in the pathophysiology of acute coronary syndrome (ACS). The efficacy of tirofiban, a specific inhibitor of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor, combined with heparin, or low molecular heparin (LMWH), in the management of ACS were evaluated. **Subjects and Methods** : One hundred seventeen patients (60.8±10.9 years, 76 male), with unstable angina or non-ST elevation myocardial infarction, who had ST-T changes and elevated troponin, were divided into 4 groups : Group I (n=30 : heparin alone), Group II (n=28 : LMWH, dalteparin alone), Group III (n=29 : tirofiban combined with heparin) and Group IV (n=30 : tirofiban with LMWH). The major adverse cardiac events (MACE) among the 4 groups, during 6-month clinical follow-ups, were compared. **Results** : Percutaneous coronary intervention, or a coronary artery bypass graft, was performed in 23, 19, 19 and 22 patients from Groups I, II, III and IV, respectively (p=0.87). A minor bleeding complication developed in 2 (6.7%), 1 (3.6%), 1 (3.4%) and 2 patients (6.7%) in groups I, II, III and IV, respectively (p=0.79). During the six-month follow-up MACE occurred in 7 (30.4%), 6 (31.6%), 3 (15.8%) and 4 patients (18.2%) in groups I, II, III and IV, respectively (p=0.02 : Group I and II vs. Group III and IV). **Conclusion** : Tirofiban combined with LMWH is safe and may improve the long-term prognosis of patients with ACS. (Korean Circulation J 2003;33(7):559-567)

KEY WORDS : Angina ; Myocardial infarction ; Thrombosis ; Platelets ; Angioplasty ; Prognosis.

논문접수일 : 2003년 2월 24일

심사완료일 : 2003년 5월 22일

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

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

서 론

불안정형 협심증과 비 ST절 상승 심근경색증(NSTEMI : non-ST segment elevation myocardial infarction) 같은 급성 관상동맥 증후군(ACS : acute coronary syndrome)은 관상동맥 동맥경화반의 파열과 이에 따르는 혈소판의 응집과 혈전의 형성이 주요한 기전으로 알려져 있다. 최근까지 ACS 환자는 항협심증 약물과 아스피린과 표준형 헤파린(standard unfractionated heparin) 같은 항혈전제를 사용하여 안정화를 시키는 것이 일차적 치료이었다.¹⁾ 최근에 급성 관상동맥 증후군 환자에서 표준형 헤파린 대신 저분자량 헤파린이나 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제를 사용하여 기존의 치료에 비해서 중요 심혈관계 합병증을 줄일 수 있음이 보고되고 있다.²⁾ PRISM-PLUS³⁾ 연구에 의하면 아스피린과 표준형 헤파린 치료에 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제 중의 하나인 tirofiban을 추가한 군에서 7일째에 주요 심장사건(MACE : major adverse cardiac events)을 32% 감소시킴을 보고하였고, 이러한 효과는 6개월에도 유지됨을 보고하였다. 그러나 아직까지 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제인 tirofiban(Agrastat[®])을 저분자량 헤파린과 함께 투여하여 안정성 및 장기 예후에 관한 대규모의 연구는 없다.

Tirofiban은 혈소판의 섬유소원(fibrinogen) 수용체에 친화성이 강한 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제로서 여러 대단위 연구에서 효과가 입증되었다.⁴⁾ 저분자량 헤파린은 표준형 헤파린의 효소 또는 화학적 분절화에 의해 형성된 분절로서 표준형 헤파린에 비해서 anti-Xa : anti-IIa ratio가 높고 피하주사로 생체화 활성률이 좋으며, 보다 예측 가능한 항혈전 작용을 가지고 있으며, 여러 대단위 연구에서 효과가 입증되었다.⁵⁾

본 연구는 ACS 환자에서 기존의 표준형 헤파린이나 저분자량 헤파린 치료에 새로운 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제인 tirofiban을 추가하여 효과와 안정성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2001년 3월부터 2002년 12월까지 내원 24시간 내에 지속적이거나 반복적인 흉통이 안정 시나 약간의 운

동에 의해 유발되어 전남대학교병원 응급실에 내원한 불안정형 협심증이나 NSTEMI 환자 중 1) 심전도에서 연속적인 2개 이상의 유도에서 1 mm이상의 ST절 하강이 있는 경우, T파의 역위가 있는 경우, 20분 미만의 1 mm이상의 ST절 상승이 있었던 경우, 2) 심근효소 troponin이 상승된 경우의 117예(60.8±10.9세, 남 : 여=76 : 41)를 대상으로 전향적으로 분석하였다.

제외대상은 ST절 상승이 20분 이상 있었던 경우, 48시간 이내에 혈전용해 치료를 했던 경우, 6개월 이내 경피적 관상동맥 중재술(PCI : percutaneous coronary intervention)이나 관상동맥 우회로술(CABG : coronary artery bypass graft)을 했던 경우, 1년 이내에 뇌혈관 질환의 병력이 있는 경우, 현재 출혈을 하거나 출혈의 위험성이 큰 경우, 이차적 협심증인 경우, 항혈전제를 사용할 수 없는 경우, 혈소판 감소증의 기왕력이 있는 경우, creatinine이 2.5 mg/dL 이상이거나 혈소판이 150,000/mm³ 미만인 경우로 하였다.

방 법

모든 환자들은 내원 시에 아스피린은 300 mg을 투여하고, 그 후에는 일일 100 mg을 투여하였다. 환자들은 내원 순서에 따라 무작위로 4개의 군으로 나누어 I 군(n=30) 환자에게는 표준형 헤파린만을, II군(n=28) 환자에는 저분자량 헤파린인 dalteparin만을, III군(n=29) 환자에게는 tirofiban과 표준형 헤파린을 병합 투여하였고 IV군(n=30) 환자에게는 tirofiban과 dalteparin을 병합 투여하였다. Tirofiban은 0.4 µg/kg/min으로 30분간 초기에 투여한 다음, 유지 용량은 0.1 µg/kg/min으로 투여 하였다. 표준형 헤파린은 4000 U를 정맥내로 급속 주사하고 12 U/kg/hr로 지속 투여하여 activated partial thromboplastin time을 정상의 1.5~2배로 유지하였고, dalteparin은 12시간 간격으로 120 U/kg을 투여하였다. 모든 실험 약물은 48시간에서 96시간까지 투여하였으며, 관상동맥 중재술 시에는 시술 직전에 dalteparin 혹은 표준형 헤파린을 추가로 주사하였다. Tirofiban은 관상동맥 조영술시에 계속 사용하고 시술 후 12시간까지 사용하였다.

관상동맥 조영술은 주로 5내지 6 French 관상동맥 도자(Judkins 또는 Amplatz)를 이용하여 요골동맥 혹은 대퇴동맥을 통해 시술하였다. 관상동맥 조영술 결과 및 환자의 상태에 따라 PCI, 관상동맥 우회술(CABG :

coronary artery bypass graft), 약물치료 등으로 구분하여 치료하였다. PCI는 6내지 8 F 유도도자(Judkins 또는 Amplatz)를 이용하였고, 시술 시작 직전에 7,500내지 10,000 units의 표준형 헤파린 혹은 dalteparin을 정맥 투여하여 activated clotting time을 300초 이상 유지하였다. 일단 유도철선이 병변부위를 통과한 뒤에는 Phillips H5000 DCI의 정량적 관상동맥 조영분석 프로그램을 이용하여 측정된 혈관의 내경에 따라 적절한 크기의 풍선도자를 사용하여 풍선확장술을 시행하였으며, 잔여 협착이 35%이상이거나 관상동맥 내막박리에 의한 혈관 폐쇄, 혈전에 의한 혈관 폐쇄가 발생하는 경우에는 스텐트를 삽입하였다.

이학적 검사와 검사실검사, 심전도를 배정 시, 24시간, 48시간 96시간에 실시하였다. 출혈은 TIMI trial에 따라 혈액소가가 5 g/dL이상 감소하거나, 두개내 출혈, 심낭 압전 등이 있는 경우는 중대한 출혈[Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-major bleeding]로 정의하였으며, 혈액소가가 3 g/dL이상 감소, 육안적 혈뇨, 토혈, 각혈이 있는 경우는 경미한 출혈(TIMI-minor bleeding)로 각각 정의하였다.⁶⁾

PCI 또는 CABG를 시행 받은 환자를 대상으로 각 군간의 MACE를 배정 7일, 30일, 180일에 비교하였다. MACE는 심장사, CK(creatine kinase)-MB의 상승을 동반하는 심근경색증, PCI나 CABG 등의 재관류술이 필요한 경우로 정의하였다.

통계분석

모든 측정값은 평균±표준편차로 표시하였으며 통계처리는 SPSS를 이용하여 Student's t-test와 ANOVA test 및 Fisher's exact test를 시행하였으며, p값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의하다고 인정하였다.

결 과

임상적 특징

평균 연령은 I 군 62.8±10.9세, II 군 63.8±8.7세, III 군에서 58.6±8.9세, IV 군 58.1±12.7세이었고, 남자는 I 군에서 15예(50%), II 군에서 21예(75%), III 군에서 18예(62%), IV 군에서 22예(73%)로 연령 및 성비에 있어서 각 군 간에 유의한 차이는 없었다.

진단명은 I 군에서 NSTEMI 11예(37%), 불안정형

협심증 19예(63%), II 군에서 9예(32%), 19예(68%), III 군에서 17예(59%), 12예(41%), 각각 IV 군에서 20예(67%), 10예(33%)로 III 군과 IV 군에서 I 군과 II 군에 비하여 심근경색의 비율이 높았다(p=0.02). 내원 시 심전도에서 ST절 하강은 16예(14%), ST절 상승 4예(3%), T파 역위 80예(68%), ST절 하강과 함께 T파 역위 10예(9%), 정상 ST절 7예(6%)이었으며 각 군간의 차이는 보이지 않았다. 내원 시 CK-MB는 I 군에서는 24.3±24.3 U/L, II 군 19.1±16.5 U/L, III 군 31.0±36.4 U/L, IV 군 51.1±47.6 U/L이며, Troponin-I는 I 군에서는 2.2±3.9 ng/mL, II 군 3.1±6.6 ng/mL, III 군 1.5±2.5 ng/mL, IV 군 4.8±6.9 ng/mL이었으며 각 군간 차이는 보이지 않았다.

관상동맥 질환의 위험 인자로서 흡연은 I 군에서 10예(33%), II 군에서 13예(46%), III 군에서 12예(41%), IV 군에서 19예(63%)이었으며, 고혈압은 각각 17예(57%), 11예(39%), 10예(34%), 14예(47%)이었으며, 당뇨병은 각각 9예(30%), 4예(14%), 7예(24%), 5예(17%)이었으며, 고지혈증은 각각 20예(67%), 11예(39%), 11예(40%), 15예(50%)으로서 각 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 1).

관상동맥 조영술 및 중재술

관상동맥 조영술에서 병변은 I 군에서 단일 혈관병변 12예(40%), 다 혈관병변 11예(37%), 좌주간지 병변 1예(3%), 관상동맥 확장증 2예(7%), 유의한 협착이 없는 경우 4예(13%)이었으며, II 군에서 각각 14예(50%), 8예(29%), 1예(3%), 2예(7%), 3예(11%), III 군에서 각각 12예(41%), 7예(24%), 1예(3%), 2예(7%), 7예(24%), IV 군에서 각각 17예(57%), 8예(27%), 0예(0%), 2예(7%), 3예(10%)로서 각 군 간에 유의한 차이는 없었다. 유의한 협착이 관찰되어 PCI나 CABG는 I 군에서 23예(64±10세, 남:여=12:11), II 군 19예(65±9세, 남:여=15:4), III 군 19예(60±11세, 남:여=14:5), IV 군 22예(59±12세, 남:여=18:6)에서 시행되었다.

PCI는 78예에서 시행되었으며, 표적 병변은 I 군에서 좌전하행지 9예(41%), 좌회전지 6예(27%), 우관동맥 7예(32%), II 군에서 각각 10예(56%), 3예(17%), 5예(28%), III 군에서 각각 8예(44%), 6예(33%), 4예(22%), IV 군에서 각각 10예(50%), 5예(25%), 5예

Table 1. Clinical and angiographic characteristics

Group	I (n=30)	II (n=28)	III (n=29)	IV (n=30)	p
Age (years)	62.8±10.9	63.8±8.7	58.6±10.1	58.1±12.7	0.10
Male (%)	15 (50)	21 (75)	18 (62)	22 (73)	0.09
Diagnosis (%)					
NSTEMI	11 (37)	9 (32)	17 (59)	20 (67)	0.02
Unstable angina	19 (63)	19 (68)	12 (41)	10 (33)	
Electrocardiogram (%)					
ST depression	3 (10)	5 (18)	5 (17)	3 (10)	0.53
ST elevation	1 (3)	0 (0)	1 (3)	2 (7)	
T inversion	22 (73)	21 (75)	20 (69)	17 (57)	
ST depress and T inversion	2 (7)	1 (4)	2 (7)	5 (17)	
No ST change	2 (7)	1 (4)	1 (3)	3 (10)	
Risk factor (%)					
Smoking	10 (33)	13 (46)	12 (41)	19 (63)	0.17
Hypertension	17 (57)	11 (39)	10 (34)	14 (47)	0.34
Diabetes mellitus	9 (30)	4 (14)	7 (24)	5 (17)	0.14
Family history	3 (10)	1 (4)	3 (10)	2 (7)	0.99
Hyperlipidemia	20 (67)	11 (39)	11 (40)	15 (50)	0.20
Angiographic findings (%)					
1 vessel disease	12 (40)	14 (50)	12 (41)	17 (57)	0.38
2 or 3 vessel disease	11 (37)	8 (29)	7 (24)	8 (27)	
Left main disease	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0 (0)	
Coronary ectasia	2 (7)	2 (7)	2 (7)	2 (7)	
Insignificant stenosis	4 (13)	3 (11)	7 (24)	3 (10)	
Therapeutic strategies (%)					
PCI	22 (74)	18 (64)	18 (63)	20 (66)	0.87
CABG	1 (3)	1 (4)	1 (3)	2 (7)	
Medical therapy	7 (23)	9 (32)	10 (34)	8 (27)	

NSTEMI : non-ST segment elevation myocardial infarction, PCI : percutaneous coronary intervention, CABG : coronary artery bypass graft

(25%)로서 각 군 간에 유의한 차이는 없었다. CABG는 5예에서 시행되었으며, 4예는 계획적인 CABG이었으며, 1예는 PCI 실패 후 CABG를 시행하였다.

합병증

각 군 배정 후 7일째까지 혈색소가 5 g/dL이상 감소하거나, 두개내 출혈, 심낭 압전 등과 같은 중대한 출혈은 모든 군에서 발생하지 않았으며, 혈색소가 3 g/dL이상 감소, 육안적 혈뇨, 토혈, 각혈과 같은 경미한 출혈은 I군에서 2예(6.7%), II군에서 1예(3.6%), III군에서 1예(4.3%), IV군에서 2예(6.7%)에서 발생하였으며 각 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았으며, 이중 1예에서만 수혈이 필요하였다(Table 2).

각 군 배정 후 48시간에 CK-MB는 I군 21.0±

43.4 U/L, II군 17.9±14.9 U/L, III군에서는 20.1±18.9 U/L, IV군 17.5±11.4 U/L이며, Troponin I는 I군 1.4±1.6 ng/mL, II군 3.3±6.6 ng/mL, III군에서는 6.4±12.7 ng/mL, IV군 2.8±1.6 ng/mL이었으며, 96시간에 CK-MB는 I군 10.6±7.6 U/L, II군 8.6±6.9 U/L, III군에서는 11.0±8.7 U/L, IV군 13.7±12.0 U/L이며, Troponin I는 I군 1.2±1.5 ng/mL, II군 1.0±1.2 ng/mL, III군에서는 2.2±4.3 ng/mL, IV군 4.2±8.3 ng/mL이었으며 각 군 간의 차이는 보이지 않았다.

주적관찰

재원 기간 중 각 군 배정 후 48시간까지의 MACE는 없었으며, 각 군 배정 후 7일째까지 IV군의 1예(4.5%)

Table 2. Bleeding complications

Group	I (n=30)	II (n=28)	III (n=29)	IV (n=30)	p
TIMI-major bleeding (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.79
TIMI-minor bleeding (%)	2 (6.7)	1 (3.6)	1 (3.4)	2 (6.7)	
Transfusion (%)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

TIMI : thrombolysis in myocardial infarction

Table 3. Major adverse cardiac events (MACE) during 6-month clinical follow-up after percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft

Group	I (n=23)	II (n=19)	III (n=19)	IV (n=22)	Total (n=83)
Revascularization	7	5	3	3	18
Myocardial infarction	0	1	0	0	1
Cardiac death	0	0	0	1	1
MACE	7 (30.4%)	6 (31.6%)	3* (15.8%)	4* (18.2%)	20 (35%)

*p : 0.02, group I and II vs. group III and IV respectively

에서 심장사 하였으며, I 군의 1예(4.3%)에서 재발성 심근허혈로 재관류술이 필요하였다.

30일 임상 추적 관찰 중 I 군 1예(4.3%), III군 1예(5.3%)에서 재관류술이 필요하였다. 30일에서 180일까지 임상 추적 관찰 중 I 군 5예(21.7%), II군 5예(26.3%), III군에서 2예(10.5%), IV군 3예(13.6%)에서 재관류술이 필요하였으며, II군 1예(5.3%)에서 심근경색이 발생하였다.

180일 전체 MACE는 I 군 7예(30.4%), II군 6예(31.6%), III군 3예(15.8%), IV군 4예(18.2%)로 Tirofiban을 사용한 III군과 IV군이 사용하지 않은 I 군과 II군에 비해 유의하게 낮았으나(p=0.02), daptarin과 병합요법군인 IV군과 표준형 헤파린과 병합요법군인 III군과의 차이는 보이지 않았다(Table 3).

고 찰

표준형 헤파린은 1982년 Telford와 Wilson⁷⁾이 불안정형 협심증의 치료에 처음으로 도입한 이후, 많은 연구에서 ACS에 대한 효과가 입증되었다. 하지만 표준형 헤파린은 그 작용에 있어서 투여용량에 대한 약물의 반응이 개인에 따라 다르다고, 간접적인 혈전억제제로 혈장 트롬빈은 억제할 수 있지만 피브리노겐 결합된 프롬빈은 억제하지 못하고, 혈소판 감소증을 일으킬 수 있고, 장기간 투여시에는 골밀도의 감소와 골절이 발생할 수 있는 단점이 있다. 또한 표준형 헤파린은 치료범위가 좁기 때문에 지속적인 혈중감시가 필요하다.⁸⁻¹⁰⁾

저분자량 헤파린은 표준형 헤파린의 polysaccharide chain으로부터 화학 및 효소적 분절화에 의해 생성된 물질로 활성화된 제10 인자를 더욱 선택적으로 억제하여 보다 증가된 항응고 효과를 갖는다. 또한, 저분자량 헤파린은 혈중 단백질과 결합이 적어 투여 용량에 대한 반응의 예측이 가능하고, 혈중 반감기가 길며, 조골세포와 결합이 적어 파골 세포에 대한 자극이 감소하여 결과적으로 장기간 투여 시에 골밀도의 감소가 적고, 표준형 헤파린과 비교할 때 같은 정도 또는 그 이상의 항응고 효과를 지니면서도 출혈경향이 작은 것으로 알려져 있다.¹¹⁾

저분자량 헤파린은 과거에 주로 정맥 혈전증의 예방과 치료에 사용되었지만, 최근에 동맥 혈전 질환에도 안전하고 효과적으로 사용할 수 있는 항혈전제로 증명되었다. FRISC(Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) 연구에서는 급성 관상동맥 증후군 환자 중 저분자량 헤파린과 아스피린 병합요법을 시행하였을 경우 아스피린만을 사용했던 경우보다 사망이나 급성 심근경색증 등의 MACE를 48% 감소시켰으나, 투여중단 4~5개월 후부터는 아스피린만 투여했던 군과 통계적 차이가 없어, 고위험군의 환자에서 보다 장기적인 항응고 요법의 필요성을 제시하였다.¹²⁾ FRIC(Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease)¹³⁾ 연구에서는 1,500명의 비 Q파 관상동맥 증후군 환자를 대상으로 저분자량 헤파린과 아스피린 병합 요법을 사용한 군과 표준형 헤파린과 아스피린 병합 요법을 사용한 군을 비교하였을 때 효과나 부작용 측면에서 별 차이가

없이 저분자량 헤파린과 표준형 헤파린의 효과가 동등하였음을 보고 하였다. 반면에 ESSENCE(Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events) 연구¹⁴⁾에서는 비 Q파 관동맥 증후군 환자에서 저분자량 헤파린을 사용한 환자군에서 내원 14일과 30일에 MACE의 유의한 감소를 보였다고 하였다. 또한 1년 추적결과에서도 사망과 심근경색 및 협심증의 재발을 감소시켜, 저분자량 헤파린은 ACS에서도 안전하고 효과적인 항응고제임을 입증하였다. 홍 등¹⁵⁾의 연구에서도 PCI를 시행 받은 불안정형 협심증 환자 180예를 대상으로 6개월 추적 관상동맥 조영술을 시행하였을 때 재협착률이 저분자량 헤파린의 사용군에서 28.8%로 표준형 헤파린 사용군의 35.6%에 비하여 유의하게 낮음을 보고하였다.

혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제는 혈소판 응집의 마지막 단계를 차단하는 현재까지 알려진 가장 강력한 혈소판 응집 억제제이다. 동맥 내 혈전 형성에 있어 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체는 collagen, thrombin, adenosine diphosphate 등에 의해 활성화된 혈소판에서 형태가 변화되어 활성화되고 혈중에 용해되어 있는 fibrinogen과 von Willebrand factor의 수용체로 작용하여 fibrinogen이 근접한 활성화된 혈소판 표면의 당단백과 교각을 이루어 혈소판 응집을 매개한다. 따라서 관상동맥내 급성 혈전 형성에 가장 중요한 결정인자가 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체라고 할 수 있다. 현재 임상에서 사용되고 있는 대표적인 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제로는 chimeric human-murine monoclonal antibody fragment인 abciximab(ReoPro®, c7E3 Fab), peptide인 eptifibatide(Integrilin®), 그리고 peptidomimetic인 tirofiban(Aggrastat®)과 lamifiban 등이 있다.²⁾

ACS에서의 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제의 효과에 대한 많은 연구가 시행되었으며, lamifiban을 사용한 PARAGON¹⁶⁾ 연구, tirofiban을 사용한 PRISM¹⁷⁾과 PRISM-Plus³⁾ 연구, 그리고 eptifibatide를 사용한 PURSUIT¹⁸⁾ 연구들에서 심장 중재술을 계획하지 않았던 ST절 상승이 없었던 급성 관상동맥 증후군 환자에서 30일째 사망과 심근경색증을 감소시켰으며, PRISM-PLUS와 PURSUIT 연구 등에서는 계획된 심장 중재술에 앞서 48~72시간 전에 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제를 사용하여 심근경색증의 유발률을 감소시켰다.

PCI에서 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제의 효과에 대한

많은 연구가 시행되었으며, abciximab을 이용한 EPIC, EPILOG, EPISTENT, CAPTURE 연구들에서는 약제 사용군에서 30일의 MACE를 4.5~6.5%정도로 절대적으로 감소시켰고,²⁾¹⁹⁾²⁰⁾ tirofiban을 이용한 RESTORE⁴⁾ 연구에서는 2.5%, eptifibatide를 이용한 IMPACT II²¹⁾ 연구에서는 1.5%감소시켰다. 또한 장기적인 효과는 EPIC, EPICOG, EPISTENT의 1년 이상 추적 연구에서 관찰되어 있다.

심근경색증 환자에서 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제의 효과에 대한 많은 연구가 시행되었으며, 발병 6시간 이내에 tPA를 사용한 급성 심근 경색증 환자를 대상으로 eptifibatide의 효과를 검토한 IMPACT-AMI²²⁾ 연구에서 대조군의 경우 39%에서 90분 TIMI 3 혈류를 보인 반면 eptifibatide 사용군은 66%에서 TIMI 3 혈류를 유지 할 수 있었다. TIMI-14²³⁾ 연구에서는 50 mg의 tPA와 abciximab을 동시에 사용한 군에서 tPA 단독 사용군에 비해 유의하게 높은 TIMI 3 혈류 획득률을 보였고 주요 출혈성 합병증의 빈도는 양 군 간에 차이가 없었다. SPEED²⁴⁾ 연구에 의하면 abciximab을 저용량의 rete-plase와 병용하는 경우에도 TIMI 3 혈류 획득률을 높일 수 있었다. CADILLAC²⁵⁾ 연구에서는 일차적 PCI를 시행 받았던 급성 심근경색증 환자들을 PTCA, PTCA+ abciximab, stent, stent+abciximab 등의 4군으로 나누어 6개월 간의 MACE를 비교하였으며 abciximab을 사용한 군에서 MACE가 낮은 경향을 나타내었다.

본 연구에서도 불안정형 협심증과 NSTEMI 환자에서 tirofiban을 사용한 군과 사용하지 않은 군으로 구분하였을 때, 6개월 MACE는 사용 군에서 17.1%로 사용하지 않은 군 30.9% 비해 유의하게 낮았다.

현재까지의 연구에 의하면 불안정형 협심증의 고위험군의 환자나 NSTEMI 환자에서 표준 아스피린과 헤파린 치료에 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제를 추가하는 것이 장기 예후를 개선시키는데 효과가 있음이 알려졌으나, 저분자량 헤파린과 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제를 같이 투여한 경우의 안전성과 예후에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

급성 심근경색증의 환자를 대상으로 하는 NRM 3 (National Registry of Myocardial Infarction 3) 자료를 분석한 결과에서 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제와 저분자량 헤파린을 같이 사용한 군과 혈소판 당단백 IIb/

IIIa억제제와 표준형 헤파린을 같이 사용한 군에서 출혈성 합병증과 심근경색의 재발률, 병원 내 사망률이 거의 비슷하여, 심근경색증의 치료에서 혈소판 당단백 IIb/IIIa억제제와 저분자량 헤파린 병합치료가 안전하고 또 다른 치료의 선택이 될 수 있다고 결론지었다.²⁶⁾ ACS 환자를 대상으로 하는 PARAGON B(Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network B) 자료를 분석한 결과에서 혈소판 당단백 IIb/IIIa억제제와 저분자량 헤파린 병합치료한 군에서 6개월 혈관 재관류율이 낮았다(51.5% vs. 42.8%, $p<0.001$).²⁷⁾ INTERACT(Integrilin and Enoxaparin Randomized Assesment of Acute Coronary Syndrome Treatment) 연구²⁸⁾에서는 NSTEMI 환자 746명을 대상으로 모든 환자에서 eptifibatide를 정주하면서 enoxaparin과 표준형 헤파린을 무작위로 나누어 치료 하였을 때 30일 사망과 심근경색증 발생률이 enoxaparin군에서 낮았다(5% vs. 9%, $p=0.031$). CRUISE(Coronary Revascularization Using Integrilin and Single bolus Enoxaparin) 연구²⁹⁾에서 PCI를 시행하는 261명의 환자에서 eptifibatide과 enoxaparin을 사용한 군과 eptifibatide과 표준 헤파린을 사용한 군에서 합병증과 30일 MACE가 비슷함을 보고 하였다. ACUTE II 연구³⁰⁾에서는 불안정형 협심증과 NSTEMI 환자 525명을 대상으로 tirofiban을 정주하면서 enoxaparin과 표준형 헤파린을 무작위로 나누어 치료 하였을 때 출혈성 합병증과 30일 사망이나 심근경색증 발생률은 비슷하나 재관류 치료나 재입원이 필요한 심근허혈이 enoxaparin 군에서 적게 발생하였다.

본 연구에서도 tirofiban과 dalteparin을 사용한 군과 tirofiban과 표준형 헤파린을 사용한 군과는 출혈성 합병증과 6개월 MACE에서 차이를 보이지 않았다. 따라서 본 연구와 여러 연구에서 ACS의 치료나 PCI 동안 혈소판 당단백 IIb/IIIa억제제와 저분자량 헤파린 병합 치료는 안전하고, 추천 될 수 있는 치료방법 중의 하나이다. 그러나 혈소판 당단백 IIb/IIIa억제제와 표준형 헤파린 병합치료보다 좋은 예후를 갖는지에 대해서는 논란이 많으며 향후보다 많은 대단위의 무작위 연구가 필요 할 것으로 생각되었다.

본 연구의 제한점으로는 응급실에 내원하였던 ACS 환자를 전향적으로 내원 순서대로 무작위 배정되었던

관계로 tirofiban 사용군(III군과 IV군)에서 NSTEMI 환자가 많았으며, II 군과 III 군에 배정되었던 환자 중 각각 2예와 1예에서 임상증상이 개선되어 관상동맥 조영술을 거부하여 각 군 간의 대상 수가 차이가 있었던 점 등이다. 향후 이러한 문제점 등을 고려하여 더 많은 환자를 대상으로 전향적인 연구를 계속할 예정이다.

요 약

배경 및 목적 :

고위험군 불안정형 협심증과 ST절 비상승 심근경색증 환자에서 혈소판 응집억제제와 저분자 헤파린을 무작위로 투여하여 급성 합병증 및 장기 예후를 관찰하고자 하였다.

방 법 :

전남대학병원 응급센터에 내원한 불안정형 협심증이나 ST절 비상승 심근경색증 중 troponin이 양성이거나 심전도상 ST-T 변화가 보인 환자 117예를 4군(I군 : heparin 단독, II군 : dalteparin 단독, III군 : tirofiban과 heparin 병합, IV군 : tirofiban과 dalteparin 병합)으로 무작위로 나누어서 투여 후 급성 합병증 및 6개월 MACE를 전향적으로 관찰하였다.

결 과 :

I 군에서 23예(64 ± 10 세, 남 : 여=12 : 11), II군 19예(65 ± 9 세, 남 : 여=15 : 4), III군 19예(60 ± 11 세, 남 : 여=14 : 5), IV군 22예(59 ± 12 세, 남 : 여=18 : 6)에서 경피적 관상동맥 중재술이나 관상동맥 우회로조형술이 시행되었으며 각 군 사이에 관상동맥질환 위험인자, 심전도에서 ST-T변화, 병용약물, 혈액검사상에서 차이는 없었다. 7일째에 II군과 IV군에서 1예씩 MACE가 발생하였다. 각 군에서 7일까지 중대한 출혈이상은 발생하지 않았으나 경미한 출혈이상이 I군 2예(6.7%), II군 1예(3.6%), III 1예(3.4%), IV군에 2예(6.7%)에서 발생하였다($p=0.79$). 6개월 MACE는 I군 7예(30.4%), II군 6예(31.6%), III군 3예(15.8%), IV군 4예(18.2%)로 tirofiban을 사용한 III군과 IV군이 I군과 II군에 비해 유의하게 낮았다($p=0.02$).

결 론 :

급성 관상동맥 증후군 환자에서 Tirofiban과 Dalteparin의 병합요법은 유의한 부작용 없이 장기적 임상예후를 개선시켰다.

중심 단어 : 협심증 ; 심근경색증 ; 혈전 ; 혈소판 ; 혈관 중재술 ; 예후.

REFERENCES

- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article. *Circulation* 2002;106:1893-900.
- Jeong MH. The evolving role of platelet GP IIb/IIIa inhibitor in acute coronary syndrome. *Korean Circ J* 2000;30:890-5.
- Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1999;100:1609-15.
- King SB, Willerson JT, Ross AM. Time course of reduction in adverse cardiac events following angioplasty using a IIb/IIIa receptor blocker, tirofiban. *Circulation* 1996;94:1199.
- Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerda MA, Duronto EA, Garcia CN, Daroca AM, Mautner B. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313-8.
- Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, Dodge HT, Gore J, van Natta P, Passamani ER, Williams DO, Zaret B. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial. *Circulation* 1987;75:817-29.
- Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:1225-8.
- Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins: an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemostasis* 1992;67:639-43.
- Teitel JM, Rosenberg RD. Protection of factor Xa from neutralization by the heparin-antithrombin complex. *J Clin Invest* 1983;71:1383-91.
- Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE, Hayward CP, Denomme GA, Hornewood P. Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4. *Blood* 1994;83:3232-9.
- Kim DK, Chung NS, Jang YS, Choi DH, Choi SH, Lee BK, Jang HJ, Jang KJ, Pyun WB, Ha JW, Jo SY, Kim SS, Kim HK, Song KS. Assessment of the anti-Xa activities of low molecular weight heparins in patients with acute coronary syndrome. *Korean Circ J* 2000;30:271-8.
- FRISC Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-8.
- Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, van der Meer J, Olaisson E, Undeland S, Ludwig K. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:61-8.
- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmureur J, Bigonzi F. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:447-52.
- Hong YJ, Jeong MH, Lee SH, Park OY, Kim JH, Kim W, Rhew JY, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Suh SP, Ahn BH, Kim SH, Kang JC. The long-term clinical outcomes of low molecular weight heparin in patients with unstable angina underwent percutaneous coronary intervention. *Korean J Med* 2002;63:158-68.
- The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 1998;97:2386-95.
- The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
- Kleiman NS, Lincoff AM, Flaker GC, Pieper KS, Wilcox RG, Berdan LD, Lorenz TJ, Cokkinos DV, Simoons ML, Boersma E, Topol EJ, Califf RM, Harrington RA. Early percutaneous coronary intervention, platelet inhibition with eptifibatide, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:751-7.
- The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
- The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 1997;349:1429-35.
- The IMPACT-II Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention. *Lancet* 1997;349:1422-8.
- Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, Worley SJ, Navetta FI, Talley JD, Anderson HV, Ellis SG, Cohen MD, Spriggs D, Miller M, Kereiakes D, Yakubov S, Kitt MM, Sigmon KN, Califf RM, Krucoff MW, Topol EJ. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with integrilin in acute myocardial infarction: results of randomized, placebo controlled, dose range trial. *Circulation* 1997;95:846-54.
- Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprecht HJ, van der Wicken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, van de Werf F, Braunwald E. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. *Circulation* 1999;99:2720-32.
- SPEED Investigators. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2788-94.
- Anderson KM, Califf RM, Stone GW, Neumann FJ, Montalescot G, Miller DP, Ferguson JJ 3rd, Willerson JT, Weisman HF, Topol EJ. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2059-65.
- Kovar D, Canto JG, Rogers WJ. Safety and effectiveness of combined low molecular weight heparin and glycoprotein

- IIB/IIIA inhibitors. Am J Cardiol* 2002;90:911-5.
- 27) Mukherjee D, Mahaffey KW, Moliterno DJ, Harrington RA, Yadav JS, Pieper KS, Gallup D, Dyke C, Roe MT, Berdan L, Lauer MS, Manttari M, White HD, Califf RM, Topol EJ. *Promise of combined low-molecular-weight heparin and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition. Am Heart J* 2002;144:995-1002.
 - 28) Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. *Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. Circulation* 2003;107:238-44.
 - 29) Bhatt DL, Lee BI, Casterella PJ, Pulsipher M, Rogers M, Cohen M, Corrigan VE, Ryan TJ Jr, Breall JA, Moses JW, Eaton GM, Sklar MA, Lincoff AM. *Safety of concomitant therapy with eptifibatide and enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the coronary revascularization using integrilin and single bolus enoxaparin study. J Am Coll Cardiol* 2003;41:20-5.
 - 30) Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, van Mieghem W, Senatore F, Lis J, Mukherjee R, Harris K, Bigonzi F. *Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin. Am Heart J* 2002;144:470-7.