

급성 관상동맥 증후군 환자에서 Dalteparin은 안전한가?

전남대학병원 심장센터, 전남대학교 의과대학연구소

김 주 한 · 정 명 호

Is Dalteparin Safe in Patients with Acute Coronary Syndrome?

Ju Han Kim, MD and Myung Ho Jeong, MD

The Heart Center of Chonnam National University Hospital and
Chonnam National University Research Institute of Medical Science, Gwangju, Korea

급성 관상동맥 증후군(acute coronary syndrome : ACS)에 대한 약물치료의 목적은 불안정형 협심증이나 비 ST절 상승 심근경색증(Non-ST elevation myocardial infarction : NSTEMI)에서 심근경색증이나 사망으로 진행되는 것을 막는데 있다.¹⁾ 미국심장학회 치료지침에서 ACS의 치료에 대한 항혈소판제와 항혈전제제의 최선의 치료 접근을 권유하였는데, 이는 즉시 aspirin의 투약을 시작하고, aspirin이 금기이면 clopi-

p656-662 참조

dogrel로 대체하고, 초기 보존적 치료 계획인 환자의 경우 가능한 빨리 aspirin에 clopidogrel를 추가하고, 경피적 관상동맥 성형술(percutaneous coronary intervention : PCI)이 계획된 환자 중 출혈성 위험이 높지 않다면 clopidogrel을 시작하고, 표준형 헤파린(unfractionated heparin : UFH) 정주나 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin : LMWH) 피하주사와 같은 항응고제를 추가하고, 허혈성 통증이 계속되거나 고위험군에서는 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 억제제를 추가하도록 하였다.¹⁾

교신저자 : 정명호, 501-757 광주광역시 동구 학1동 8번지
전남대학병원 심장센터, 전남대학교 의과대학연구소
전화 : (062) 220-6243 · 전송 : (062) 228-7174
E-mail : myungho@chollan.net

비록 현재까지 항응고제의 기본으로 UFH을 들 수 있겠지만, UFH은 그 작용에 있어서 투여용량에 대한 약물의 반응이 개인에 따라 다르고, 간접적인 혈전억제제로 혈장 트롬빈은 억제할 수 있지만 피브리노겐과 결합된 프로트롬빈은 억제하지 못하고 혈소판 감소증을 일으킬 수 있고 장기간 투여 시에는 골밀도의 감소와 골절이 발생할 수 있는 단점이 있다. 또한 치료 혈중 농도의 범위가 좁기 때문에 지속적인 혈중감시가 필요하다.²⁾³⁾

이러한 UFH의 대용제로 LMWH이 사용 될 수 있다. LMWH은 UFH의 polysaccharide chain으로부터 화학 및 효소적 분절화에 의해 생성된 물질로 활성화된 제X 인자를 더욱 선택적으로 억제하여, 더욱 증가된 항응고 효과를 갖는다. 또한, 혈중 단백질과 결합이 적어 투여 용량에 대한 반응의 예측이 가능하고, 혈중 반감기가 길어 혈중 감시가 비교적 필요 없으며, 조골세포와 결합이 적어 파골 세포에 대한 자극이 감소하여 장기간 투여 시에도 골밀도의 감소가 적다고 알려져 있다.²⁾³⁾

LMWH 중 dalteparin은 돼지 장점막에서 얻은 UFH의 조절된 질산화 해중합으로 생성되어 5800 Da의 평균 분자량으로 항응고 인자 Xa : IIa는 약 2.8배 정도이다. Dalteparin은 과거에 주로 정맥 혈전증의 예방과 치료에 사용되었지만, 최근에는 동맥 혈전 질환에도 안전하고 효과적으로 사용할 수 있다고 알려지고 있으며, ASC 환자에서는 120 IU/Kg씩 1일 2회 피하주사하는

용량이 추천되고 있다.³⁻⁵⁾

ASC 환자를 대상으로 하는 dalteparin의 효과 및 안정성을 알아보려는 대단위 연구로서 FRISC(FRagmin during InStability in Coronary Artery Disease)⁴⁾ 연구에서는 ACS 환자 중 dateparin과 아스피린 병합요법을 시행하였을 경우 아스피린만을 사용했던 경우보다 사망이나 급성 심근경색증 등의 MACE를 48% 감소시켰으나, 투여중단 4~5개월 후부터는 아스피린만 투여했던 군과 통계적 차이가 없었다. FRIC(Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease)⁵⁾ 연구에서는 1,500명의 비 Q파 ACS 환자를 대상으로 dalteparin과 아스피린 병합 요법을 사용한 군과 UFH과 아스피린 병합 요법을 사용한 군을 비교하였을 때 효과나 부작용 측면에서 별 차이가 없어서, datepain과 UFH의 효과가 동등하였음을 보고 하였다.

PCI 시행 중 dalteparin 사용에 대한 연구는 대단위 연구는 부족하지만 여러 연구에서 dalteparin 피하 주사 후 PCI의 안전성이 밝혀졌으며, 최근에는 dalteparin의 PCI 도중에 피하주사 뿐만 아니라 정주에 대한 안정성 및 혈중 모니터링을 위한 activated clotting time(ACT)의 유용성이 보고 되기도 하였다.⁶⁾ 홍 등⁷⁾의 국내 연구에서도 PCI 중 dalteparin 사용은 UFH와 동등한 안정성을 갖으며, dalteparin 사용군에서 UFH군 보다 장기 임상적 관찰에서 재협착률 및 관상동맥 재개통술 비율이 유의하게 낮았다.

혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제와 dalteparin의 사용은 GUSTO IV-ACS⁸⁾에서 ACS 환자를 대상으로 abciximab과 dateparin 병합요법이 UFH 병합요법과 비슷한 안정성을 보였다. 국내 연구에서도 김 등⁹⁾의 연구에서 ACS 환자를 대상으로 tirofiban과 dalteparin 병합요법이 UFH 병합요법과 비슷한 안정성을 보였다.

급성심근 경색증에서 dalteparin 사용에 대한 연구로 FRAMI(FRagmin in acute Myocardial Infarction)과 BIOMACS II(BIOchemical Markers in Acute Coronary Syndrome)에서 streptokinase에 추가적으로 dalteparin을 사용할 경우 임상경과가 개선되었다. ASSENT PLUS¹⁰⁾에서 rt-PA(alteplase)에 추가적으로 UFH보다 dalteparin을 사용한 군에서 심근경색증 재발률이 유의하게 낮았고 출혈의 빈도는 비슷하였다.

이번에 발표된 황 등¹¹⁾의 연구에서 한국인에서도 dalteparin을 120 IU/Kg씩 1일 2회 피하 주사하는 것이

anti-Xa 활성도 검사에서 적절한 항응고 효과를 얻고 합병증 없이 ASC의 진행을 막는다는 것을 알 수 있었다. 그러나 29.4%에서 일시적인 간효소치의 상승이 관찰되었으며, 이는 다른 외국 연구들의 1.7~4.3%에 비해 매우 높은 수치이었다.

같은 용량의 dalteparin을 한국인을 대상으로 UFH과 비교한 연구에서 홍 등⁷⁾의 연구에서는 6.5%, 김 등⁹⁾의 연구에서는 7.2%에서 일시적인 간효소치 상승이 관찰 되었으나, 대부분 특별한 치료 없이 정상화 되었고 UFH 사용군과 같은 비율로 관찰 되어 이러한 일시적인 간효소치의 상승은 dalteparin 사용에 의한 직접적인 효과보다는 질병의 진행이나 같이 사용한 약제 등의 여러 원인에 의해 발생하였을 것으로도 생각된다.

Dalteparin은 ASC 환자에서 UFH을 대신하여 여러 약제들과 함께 또는 여러 치료방침에서 안전하고 편리하게 사용될 수 있으며, 임상적인 이득이나 비용가치 면에 대해서는 앞으로 대단위 임상 연구의 결과를 기다려 보아야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) 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: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-900.
- 2) Jeong MH. The anticoagulant and antiplatelet therapy in cardiovascular patients. *Korean Circ J* 1999;29:96-103.
- 3) Cohen M. The role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:55S-61S.
- 4) FRISC study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-8.
- 5) 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.
- 6) Marmur JD, Anand SX, Bagga RS, Fareed J, Pan CM, Sharma SK, Richard MF. The activated clotting time can be used to monitor the low molecular weight heparin dalteparin after intravenous administration. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:394-402.

- 7) 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.
- 8) James S, Armstrong P, Califf R, Husted S, Kontny F, Nieminen M, Pfisterer M, Simoons ML, Wallentin L. *Safety and efficacy of abciximab combined with dalteparin in treatment of acute coronary syndromes. Eur Heart J* 2002;23:1538-45.
- 9) Kim JH, Jeong MH, Rhew JY, Yang B, Sim DS, Lim SY, Hong YJ, Park OY, Park WS, Kim W, Ahn YK, Moon Y, Cho JG, Park JC, Kang JC. *The long-term clinical outcomes of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor combined with low molecular weight heparin in patients with acute coronary syndrome. Korean Circ J* 2003;33:559-67.
- 10) Wallentin L, Bergstrand L, Dellborg M, Fellenius C, Granger CB, Lindahl B, Lins LE, Nilsson T, Pehrsson K, Siegbahn A, Swahn E. *Low molecular weight heparin (dalteparin) compared to unfractionated heparin as an adjunct to rt-PA (alteplase) for improvement of coronary artery patency in acute myocardial infarction-the ASSENT Plus study. Eur Heart J* 2003;24:897-908.
- 11) Hwang ES, Chae IH, Park KW, Kim YS, Choi JO, Oh SI, Kim CH, Sohn DW, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS. *Clinical presentation of adverse drug reaction of dalteparin in acute coronary syndrome. Korean Circ J* 2003;33:656-62.