

급성 심근경색증의 포도당-인슐린-포타슘 치료요법

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실,¹ 가톨릭대학교 의과대학 통계학교실²

김철민¹ · 유기동¹ · 문건웅¹ · 백상홍¹ · 박용규²

노태호¹ · 김재형¹ · 최규보¹ · 홍순조¹

Glucose-Insulin-Potassium as an Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction

Chul-Min Kim, MD¹, Ki-Dong Yu, MD¹, Kun-Woong Moon, MD¹,
Sang-Hong Paek, MD¹, Yong-Gyu Park, PhD², Tae-Ho Rho, MD¹,
Jae-Hyung Kim, MD¹, Kyu-Bo Choi, MD¹ and Soon-Jo Hong, MD¹

¹Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul,

²Department of Statistics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Glucose-insulin-potassium (GIK) fluid infusion may improve the myocardial energy metabolism in the ischemic condition. A prospective randomized clinical trial was designed to determine whether a GIK fluid infusion can reduce the ventricular remodeling in acute myocardial infarction. **Subjects and Methods :** For the patients with acute myocardial infarction, during thrombolytic therapy with urokinase, GIK fluid (26% glucose 1000 mL, 50 IU insulin, and 80 mmol KCl) was administered for 24 hours. The ventricular volumes and function were evaluated by echocardiography during the admission period, at 6 months and at 12 months following discharge. **Results :** This trial was done prospectively for 2 years in 73 patients; the GIK group included 41 patients and the control group included 32 patients. The median value of “the pain to door time” was 195 minutes in the GIK group and it was 120 minutes in the control group ($p=NS$). The wall motion score was 1.52 ± 0.39 in the GIK group and it was 1.39 ± 0.35 in the control group. The left ventricular volumes, ejection fractions, cardiac indices and the globular indices showed no significant difference between the two groups. The side effects of the GIK fluid were mild phlebitis in 6 patients (14.6%) and congestive heart failure in 5 patients (12.2%). **Conclusion :** This trial could not verify the beneficial effects of administering GIK fluid on the ventricular remodeling after acute myocardial infarction. The limitations of this trial were as follows: “the pain to door time” was too long and the severity of the myocardial infarction was mild. Low rates for the echocardiography follow-up and the randomization failure in a few patients were also noted. (*Korean Circulation J* 2005;35:779-786)

KEY WORDS : Myocardial infarction ; GIK solution ; Ventricular remodeling.

서 론

급성 심근경색증의 치료는 급성기에 재관류 요법이 기본

논문접수일 : 2005년 5월 16일

수정논문접수일 : 2005년 6월 28일

심사완료일 : 2005년 8월 9일

교신저자 : 김철민, 442-723 경기도 수원시 팔달구 지동 93-6

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

전화 : (031) 249-7114 · 전송 : (031) 253-8898

E-mail : cmkim@vincent.cuk.ac.kr

원칙이고, 항혈소판 제제로 혈전의 형성에 따른 허혈이나 경색의 발생을 억제하고, 안지오텐신 전환효소억제제, 베타교감신경 차단제, 나이트레이트 제제 등으로 심실 재형성을 억제하여 심실기능을 유지하는데 치료 목적이 있다.¹⁾ 그러나 이러한 치료에도 심부전의 발생은 추가적인 또는 더욱 효과가 있는 치료법이 요구되고 있는 실정이다.

급성 심근경색증의 재관류 치료법으로 관상동맥의 재관류가 일어나도 25% 환자에서는 정작 중요한 심근의 관류 현상이 일어나지 않아서(“no-reflow phenomenon”) 심근

의 보호효과를 기대할 수 없다. 적절한 심근관류에 도움이 될 수 있는 방법으로는 미세혈관의 기능이상을 호전시키는 방법,²⁾ 조직의 관류를 증진시키는 방법, 재관류 손상(reperfusion injury)을 억제하는 방법, 심근의 에너지 대사를 이롭게 하는 방법들이 혈관의 재관류 치료법에 부가될 수 있는 치료법으로 대두되고 있다.³⁾ 이 중에서 특히 심근 에너지 대사를 이롭게 하는 포도당-인슐린-포타슘(GIK) 수액요법이 심근경색에 의한 사망, 부정맥, 그리고 심부전의 발생을 현저히 줄였다는 임상시험의 예비보고⁴⁻⁶⁾가 있었으나, 폴란드에서 실시한 GIK 연구⁷⁾에서는 GIK 수액의 효과를 증명하지 못하여 급성 심근경색에서 GIK의 효과가 확실히 규명되지 못하였다.

본 연구는 급성 심근경색증 환자를 대상으로 포도당-인슐린-포타슘의 수액요법이 심근의 허혈성 손상을 방지하여 좌심실재형성을 억제하는 이로운 효과가 있는지 알아보려고 전향성 무작위 임상시험 연구(a prospective randomized controlled clinical trial)를 시도하였다.

대상 및 방법

급성 심근경색증으로 가톨릭대학교 성빈센트병원 응급실에 내원한 환자중 혈전용해제의 적응증이 되는 환자를 대상으로 하였다. 본 연구는 가톨릭대학교 성빈센트병원 임상연구 심사위원회의 심사후 승인(제 34 차 IRB, 2001년)이후에 실시되었다. 피험자의 선정기준은 다음 사항을 모두 만족한 경우로 급성 심근경색증 발생 12시간 이내의 환자 중 혈전용해제의 치료를 받는 환자, 18~80세의 성인, 환자나 보호자가 본 임상연구의 서면 동의서에 동의한 경우이었다. 제외기준으로는 신부전증(혈중 크레아티닌 2 mg/dL 이상인 경우), 고칼륨혈증(혈중 포타슘 5 mEq/L 이상인 경우), 울혈성 심부전으로 흉부 X-선 소견 또는 신체검사상에서 수포음이 폐의 1/3 이상에서 청진 될 때로 하였다.

급성 심근경색증의 진단은 전형적인 흉통이 20분 이상 지속되고, 심전도에서 2개 이상의 심전도 유도에서 ST 분절이 0.1 mV 이상 상승하거나 새로운 좌각차단이 발생한 경우로 하였다. 혈전용해제 투여 기준으로는 흉통 발생후 12시간 이내에 응급실에 도착한 경우에, 혈전용해제 투여의 금기사항에 해당되지 않는 경우로 하였다. 혈전용해제는 연구의 교란요인을 줄이기 위하여 유로키나제로 통일하였다. 유로키나제의 용량은 150만 단위를 한번에 주입하고 체중당 2만 단위로 최대 150만 단위까지 30분 동안 정맥에 주입하였다.^{8,9)} 헤파린의 주입은 유로키나제 주입후 6시간에 aPTT가 기저치의 2배 미만이거나 출혈성 경향이 없는 것을 확인하고 사용하였다. 아스피린은 처음 응급실에서 300 mg 투여하고 다음 날부터 200~250 mg을 지속적으로 투여하였다. 급성심근경색증의 일반적 치료는 1999년도 ACC/AHA 치료 지침에 따랐다.

무작위화 방법

치료군과 대조군의 무작위화는 다음과 같이하였다. 연령이 심근경색증 사망의 가장 중요한 요인이므로,¹⁰⁾ 위험요인을 유사하게 하기 위하여 연령 65세 미만과 65~80세로 2 종류의 층으로 하는 층화 확률화 계획법(stratified randomization design)으로 환자를 각 군에 할당하였다. 미리 배정된 무작위화 표에 따라서 치료자에게 밀봉된 봉투에 치료군(포도당-인슐린-포타슘 수액) 또는 대조군으로 표시하여 무작위화 하였다.

포도당-인슐린-포타슘(GIK) 용액 조제 및 투여

포도당-인슐린-포타슘(GIK) 수액: 26% 포도당 1000 mL 당 인슐린 50 IU, KCl 80 mmol 혼합하여 사용하였다. 26% 포도당 수액은 20% 포도당 1000 mL에서 200 mL를 제거하고 대신 50% 포도당 200 mL 주입하여 26% 포도당 용액을 만든다. GIK 수액은 말초 정맥 내로 주입하였다. 대조군은 5% 포도당을 포함한 일반적 수액을 사용하였다. GIK 수액의 주입속도는 1.5 mL/(Kg, hr)로 만 24시간 동안 주입하였고, 대조군의 수액 주입속도는 정상대로 하였다.⁶⁾ GIK 수액의 사용시점은 혈전용해제 주입 중에 GIK 수액을 주입하였다.

관찰항목 및 검사방법

입원기간중 심초음파 검사로 심실기능과 좌심실 재형성의 정도를 비교하였다. 심초음파 검사를 시행하는 시기는 수액요법 만 24시간 이후인, 입원 2~5병일에 하였다. 퇴원 후 6개월과 1년에 추적 심초음파 검사로 심실기능과 심실용적의 변화를 비교하였다.¹¹⁾ 심초음파의 측정항목으로 심근경색 부위의 심근운동 손상의 정도를 심실벽운동지수(wall motion score index)로 비교하였다. 기본적인 M-mode 심초음파 지표와 이면성 심초음파로 심실 확장기 용적, 심실 수축기 용적, 심실 구혈률을 측정하고, 도플러 심초음파로 심실 확장기 기능을 측정하였다. 그외에 심근경색증의 합병증을 관찰하였다.

임상연구의 주요 임상사건으로는 입원기간중의 사망, 심폐소생술, 또는 심부전의 발생을 관찰하였다. 입원기간중의 임상사건으로 부정맥 즉 심실세동, 지속성 심실빈맥, 심한 서맥, 또는 쇼크 발생, 심근경색증의 재발, 뇌졸중을 관찰하였다. 심부전은 심실 구혈률 40% 이하로 하였다.

GIK 수액의 안정성 평가

부작용을 포함한 안정성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법은 다음과 같았다. 평가기준으로는 정맥염은 수액 주입 정맥의 발적, 압통, 발열감, 전신증상의 발생, 저혈당은 혈액의 혈당이 60 mg/dL 이하이면서 식은땀, 빈맥, 전신 무력감 등 전신증상의 발생, 고칼리혈증은 혈장내 포타슘의 농도가 5 mEq/L 이상인 경우로 하였다. 평가방법으로 정맥염의 정도는 수액 주입 정맥의 발적과 압통시 경증, 정도가 심하여

수액 주입이 어렵고 전신증상이 나타나면 중증으로 판단하고, 혈액화학검사로서 기저검사, 무작위 군 설정후 6시간, 2병일, 3병일에 혈당, 포타슘의 농도를 측정하였다. 부작용의 보고 방법은 본 시험 기간 중 발생한 모든 부작용은 증상, 부작용의 발생 및 소실시기, 심한 정도, 시험약물과의 관련성, 조치 및 결과에 대하여 증례기록서의 해당 페이지에 기록하였다. 수액 투여 중지 기준으로는 수액 투여가 심각한 부작용을 초래한다고 판단되거나, 피험자 제외기준이 새로이 발생하거나, 환자가 본 시험 참여에 대한 동의를 철회하는 경우에 투여를 중지하였다.

통계분석방법

심초음파의 측정 항목들은 Student t-test와 Wilcoxon rank sum test로 대조군과 비교하였고, 혈중의 포도당, 포타슘은 무작위선정시, 6시간, 제 2 병일, 제 3 병일에 측정된 성적과 심초음파의 급성기, 6개월, 1년 후 추적검사는 repeated measures ANOVA와 multiple comparison test로 시간 경과에 따른 변화를 비교하였다. 주요 임상사건 발생빈도의 비교는 chi-square test와 Fisher's exact test로 비교하였으며, 유의수준은 5%로 하였다.

결 과

본 연구는 전향성 연구로 2002년 1월부터 2004년 1월 까지 가톨릭대학교 성빈센트병원에 내원한 환자중 급성 심근경색증으로 혈전용해제의 치료대상이 되고 본 임상연구에 서면 동의를 한 환자로 치료군인 GIK용액 투여는 41명, 대조군은 32명이었다. 입원시 양군의 특성은 Table 1과 같이 차이를 보이지 않았다. 평균 나이는 양군에서 61세였고, 성별은 남성이 치료군에서 27명(66%), 대조군 24명(75%) 였다. 경색부위, 혈중 크레아틴-MB 분획의 수치는 양군간에 차이가 없었다. 심근경색 증상 발생후 병원 내원시 까지 경과된 평균 시간은 치료군 216분(중앙값 195분), 대조군 172분(중앙값 120분)이지만 통계적 차이를 보이지 않았다(Table 1). 양군에서의 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 흡연률과 이전의 심혈관 질환의 과거력에서도 차이를 보이지 않았다(Table 2).

급성기 좌심실 재형성

급성 심근경색증에서 혈전용해제 치료후 치료군과 대조군의 급성기 좌심실 재형성에 대한 치료효과를 판정하기 위한 심초음파 성적은 다음과 같다. 심초음파는 GIK 수액이 주입된 후인 제 2~5 병일에 실시하였다. 심근 허혈의 정도를 표시하는 심실벽운동 지표는 치료군 1.52±0.39, 대조군 1.39±0.35로 차이를 보이지 않았다. 좌심실 확장기말용적은 치료군 51.9±18.5 mL/m², 대조군 57.0±14.4 mL/m², 수축기말용적은 치료군 26.6±15.1 mL/m², 대조군 26.2±11.6 mL/m²로 양군에서 심실용적의 차이를 보이지 않았다.

Table 1. Patient characteristics

	GIK(n=41)	Control (n=32)
Age (range)	61.2±11.5 (34-80)	60.5±11.1 (36-79)
Sex, men (%)	27(65.9)	24 (75.0)
Infarct site		
Anterior (%)	21(53.9)	14 (43.7)
Inferior (%)	18(46.2)	18 (56.3)
Peak CK-MB (IU/L)	145.3±97.4	208.3±480.7
Peak CPK (IU/L)	2958±2688	2416±1619
Pain to door time (minutes)	216±144 (Median 195)	172±153 (Median 120)
Blood pressure (mmHg)		
SBP	118±30	122±25
DBP	72±18	77±14
Heart rate (beat/min)	76±19	71±15
Total cholesterol (mg/dL)	171±40	187±44
Triglyceride (mg/dL)	98±78	101±75
HDL cholesterol (mg/dL)	40±8	42±10

GIK: glucose-insulin-potassium treatment, CK: creatinine phosphokinase, CPK: creatinine phosphokinase, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HDL: high density lipoprotein. All variables were not statistically significant at p<0.05 by Student t-test, chi-square test, or Wilcoxon rank sum test

Table 2. Medical history

	GIK (n=41)(%)	Control (n=32)(%)
Hypertension	18 (43.9)	9 (28.1)
Diabetes	10 (24.4)	5 (15.6)
Angina	5 (12.2)	3 (9.4)
MI history	2 (4.9)	2 (6.3)
PCI history	2 (4.9)	0 (0)
CVA history	3 (7.3)	1 (3.1)
Hyperlipidemia	4 (9.8)	3 (9.4)
CHF history	1 (2.4)	0 (0)
Smoker	21 (51.2)	21 (65.6)
Family history of CAD	0 (0)	1 (3.1)

GIK: glucose-insulin-potassium treatment, MI: myocardial infarction, PCI: percutaneous coronary intervention, CVA: cerebrovascular accident, CHF: congestive heart failure, CAD: coronary artery disease. All variables were not statistically significant at p<0.05 by Fisher's exact test

좌심실 수축기 기능도 심실구혈률이 치료군 50.7±11.8%, 대조군 55.7±12.3%로 차이가 없었고, 심박출량도 치료군 2.30±0.46 L/m², 대조군 2.41±0.60 L/m²로 차이를 보이지 않았다. 좌심실 재형성의 형태적 변형의 지표인 심실구형지표(globular index)도 치료군 0.63±0.07, 대조군 0.65±0.10으로 차이를 보이지 않았다(Table 3). 좌심실 질량지수도 치료군 130.2±31.8 mg/m², 대조군 142.2±42.5 mg/m²로 차이가 없었고, 좌심실 질량에 대한 용적의 비율도 각각 0.41±0.14, 0.42±0.13으로 차이를 보이지 않았다.

심실 확장기 기능을 승모판 혈류 도플러와 폐동맥 혈류 도플러 성적으로 비교하였으나 양군간에 차이를 보이지 않았다(Table 4).

주요임상사건

입원기간 중 주요임상사건으로 사망, 심폐소생술, 심부전의 발생률을 보면 치료군은 41명 중 11명(26.8%), 대조군은 32명 중 4명(12.5%)에서 발생하였으나 대상 숫자가 적어 통계적으로 유의하지 않았다(Table 5). 입원기간은 치료

Table 3. M-mode and 2D echocardiographic measurements on the 2nd-5th hospital day of acute myocardial infarction

	GIK (n=41)	Control (n=32)
Height (cm)	161.7±7.6	163.8±7.1
Weight (kg)	63.9±9.8	64.8±10.8
BSA (m ²)	1.67±0.15	1.70±0.16
WMS index	1.52±0.39	1.39±0.35
LVDd (mm)	48.9±6.4	50.2±7.7
LVDs (mm)	32.4±8.1	33.4±9.3
IVS th. (mm)	12.7±3.3	13.1±3.6
LVPW th. (mm)	10.6±2.0	11.1±2.8
LV FS (%)	34.3±10.4	34.2±11.4
LV mass I (g/m ²)	130.2±31.8	142.2±42.5
LVEDVI (mL/m ²)	51.9±18.5	57.0±14.4
LVESVI (mL/m ²)	26.6±15.1	26.2±11.6
LV EF(%)	50.7±11.8	55.7±12.3
L (cm)	7.93±0.73	7.98±0.79
LVDd/L	0.63±0.07	0.65±0.10
LV vol/mass (mL/g)	0.41±0.14	0.42±0.13

GIK: glucose-insulin-potassium treatment, BSA: body surface area, WMS index: wall motion score index, LVDd: left ventricular dimension at diastole, LVDs: left ventricular dimension at systole, IVS th: interventricular thickness, LVPW th: left ventricular posterior wall thickness, LV FS: left ventricular fractional shortening, LVEDVI: left ventricular end-diastolic volume index, LVESVI: left ventricular end-systolic volume index, LV EF: left ventricular ejection fraction, L: length of the left ventricle from base to apex at diastole, LV vol/mass: left ventricular volume/mass. All variables were not statistically significant at p<0.05 by Student t-test

Table 4. Doppler echocardiographic measurements on the 2nd-5th hospital day of acute myocardial infarction

	GIK (n=41)	Control (n=32)
Mitral valve flow		
E (cm/s)	55.1±14.6	59.7±17.2
DT (msec)	222.8±59.9	223.5±60.5
A (cm/s)	75.0±27.2	67.9±30.4
E/A	0.84±0.30	1.04±0.57
IVRT (msec)	111.6±31.7	108.7±20.8
Pulmonary vein flow		
S (cm/s)	52.3±15.6	49.1±14.6
D (cm/s)	35.8±10.3	39.8±13.8
ar (cm/s)	36.4±25.1	30.5±6.8
S/D	1.51±0.43	1.37±0.52
LVOT TVI (cm)	15.3±3.6	16.9±4.6
LVOT SVI (mL/m ²)	32.7±7.8	36.4±10.1
Heart rate (beat/min)	72.7±15.1	67.8±10.0
Cardiac index (L/m ²)	2.30±0.46	2.41±0.60

GIK: glucose-insulin-potassium treatment, DT: deceleration time, ar: a wave reversal, LVOT: left ventricular outflow tract, TVI: time velocity integral, SVI: stroke volume index. E: E wave, A: A wave, S: S wave, D: D wave. All variables were not statistically significant at p<0.05 by student t-test

군 8.1±4.5일, 대조군 7.5±3.8일로 차이를 보이지 않았다. 입원중 주요 임상사건 이외에 뇌졸중은 양군에서 각각 한명, 심근경색증의 재발은 치료군 1명에서 대조군은 3명에서 발생하였다. 심인성 쇼크는 치료군 6명(14.6%) 대조군 1명(3.1%), 심실성빈맥증은 치료군 4명(9.8%) 대조군 3명(9.4%), 일시적인 완전 방실차단은 치료군 5명(12.2%) 대조군 2명(6.3%)에서 발생되었으나 통계적인 차이를 보이지 않았다. 심인성 쇼크, 심실성빈맥증, 일시적인 완전 방실차단은 주요 임상사건이 발생시에 동시 나타났던 경우가 많았다. 주요임상사건과 뇌졸중, 심근경색증의 재발, 심인성 쇼크, 심실빈맥증, 완전 방실차단 중 어느 한가지 임상사건이라도 발생한 경우는 치료군에서 18명(43.9%) 대조군 9명(27.3%)로 통계적으로 유의하지 않았다.

좌심실 재형성의 추적검사

좌심실 재형성의 영향은 시간경과에 따라서 현저히 나타날

Table 5. Major clinical events during acute myocardial infarction

	GIK (n=41)	Control (n=32)
Major clinical events		
No	30	29
Yes (%)	11 (26.8)	4 (12.5)
Death	2	1
Resuscitation	5	2
Heart failure	4	1

GIK: glucose-insulin-potassium treatment. All variables were not statistically significant at p<0.05 by chi-square test or Fisher's exact test

Table 6. Follow-up M-mode, 2D, and Doppler echocardiographic measurements on 6 month and 12 month after acute myocardial infarction

	GIK		Control	
	6 month (n=14)	12 month (n=9)	6 month (n=14)	12 month (n=7)
WMS index	1.17±0.26*	1.23±0.38	1.22±0.27*	1.20±0.29
LV mass I (g/m ²)	128.0±24.5	122.2±23.0	142.3±39.2	124.6±48.6
LVEDVI (mL/m ²)	52.3±10.8	50.6±13.6	60.1±20.0	53.7±20.0
LVESVI (mL/m ²)	23.1±9.5	20.4±10.1	26.9±14.1	26.6±16.4
LV EF (%)	57.3±9.2	61.3±8.9	57.4±11.0	57.6±14.8
Mitral valve flow				
E (cm/s)	59.1±17.1	60.9±12.8	66.9±22.6	58.7±25.4
DT (msec)	242.1±54.4	253.9±67.6	254.4±82.7	322.1±105.1*
A (cm/s)	71.0±23.5	75.0±16.4	71.4±31.9	71.9±41.8
E/A	0.89±0.29	0.83±0.14	1.01±0.28	0.91±0.29
IVRT (msec)	122.2±20.6	101.7±16.0	118.6±20.1	121.0±19.4
CI (L/m ²)	2.49±0.51	2.44±0.75	2.37±0.45	2.38±0.94

GIK: glucose-insulin-potassium treatment, WMS: wall motion score, LV: left ventricle, I: index, LVEDVI: left ventricular end-diastolic volume index, LVESVI: left ventricular end-systolic volume index, EF: ejection fraction, DT: deceleration time, IVRT: isovolumic relaxation time, CI: cardiac index, E: E wave, A: A wave. *: p<0.05 compare with baseline in each group by paired t-test

수 있으므로 6개월, 12개월에 심초음파의 성적을 비교 하였다(Table 6). 검사된 환자 수는 6개월에 28명(38%), 12개월에 16명(22%)이었다. 추적된 심초음파의 숫자가 적어서 장기간에 걸친 좌심실 재형성을 정확히 평가하는데 미흡하지만 전체적인 성향을 파악하려고 결과를 비교하였다. 좌심실 운동지표는 양군에서 6개월에 입원중의 지표보다 치료군은 1.52 ± 0.39 에서 1.17 ± 0.26 으로, 대조군은 1.39 ± 0.35 에서 1.22 ± 0.27 로 각각 유의한 감소를 보였으나($p < 0.05$) 양군간의 차이를 보이지 않았다. 좌심실확장기 용적, 좌심실수축기 용적, 심실구혈률, 심박출계수 등 수축기기능이나 좌심실 재형성의 정도에는 양군에서 차이를 보이지 못하였다. 또한 확장기기능의 지표인 승모판 혈류 도플러의 성적에서도 차이를 보이지 못하였다.

입원 중 사용된 약제와 관동맥 촬영

입원 중 양군에서 사용된 약제는 아스피린, 안지오텐신 전환효소 억제제, 나이트레이트 제제의 사용이 80% 이상으로 양군에서 차이가 없었다(Table 7). 입원중 관동맥 촬영은 치

Table 7. Medication during admission period

	GIK (n=41)(%)	Control (n=32)(%)
Aspirin	41 (100)	31 (96.9)
Beta-blocker	24 (58.5)	18 (56.3)
ACE inhibitor	28 (68.3)	27 (84.4)
Diuretic	10 (24.4)	7 (21.9)
Statin	6 (14.6)	8 (25.0)
Nitrate	34 (82.9)	29 (90.6)
ARB	1 (2.4)	0 (0)
Calcium blocker	1 (2.4)	1 (3.1)
Anti-arrhythmics	1 (2.4)	2 (6.3)
Inotropic agent	7 (17.1)	2 (6.3)
Others	3 (7.3)	0 (0)

GIK: glucose-insulin-potassium treatment, ARB: angiotensin receptor blocker, ACE: angiotensin converting enzyme. all variables were not statistically significant at $p < 0.05$ by Fisher's exact test

Table 8. Coronary angiography and PCI during admission period

	GIK (n=41)	Control (n=32)
Coronary angiography		
No	23 (56.1)	13 (40.6)
Yes	18 (43.9)	19 (59.4)
1 vessel disease	6	9
2 vessel disease	8	6
3 vessel disease	2	4
Left main	1	0
Normal vessel	1	0
PCI		
Yes	12	14
No	6	5

PCI: percutaneous coronary intervention, GIK: glucose-insulin-potassium treatment. All variables were not statistically significant at $p < 0.05$ by Fisher's exact test

료군 18명(43.9%), 대조군 19명(59.4%)으로 차이가 없었고, 관동맥 질환의 중증도도 양군간에 차이를 보이지 않았다. 관동맥성형술은 치료군 12명, 대조군 14명으로 차이가 없었다(Table 8).

GIK-수액의 안정성 평가

치료군에서 GIK-수액 투여로 입원 24시간에 투여된 수액량은 2718.1 ± 724.3 mL(중양값 2750 mL)으로 대조군 1274 ± 670.5 mL(중양값 1100 mL) 보다 유의하게 수액 주입량이 많았다($p < 0.01$). 또한 혈중 혈당의 변화도 치료군에서 GIK-수액 주입후 6시간에 대조군보다 유의하게 혈당이 높았다($p < 0.01$). 입원 후 3병원일까지 혈당의 변화 패턴은 GIK군은 입원시 보다 6시간에 혈당이 높았다가 2병원, 3병원일 낮아지는 반면에 대조군은 입원시 혈당과 그후 3병원일까지 혈당의 변화가 크게 차이나지 않는 패턴을 보였다. 혈중 포타슘도 GIK-수액 주입후 2병원일과 3병원일에서 대조군보다 유의하게 높았다($p < 0.05$). 입원 후 3병원일까지 포타슘의 변화 패턴은 GIK군은 입원시에 비해서 2병원 3병원일에 증가하는 추세이지만 대조군은 입원시에서 3병원일까지 큰 변화가 없는 패턴으로 양군에서 차이를 보였다. 이는 수액 주입으로 포도당, 인슐린, 포타슘의 주입이 혈청의 수치를 유의하게 변화시켰음을 보여주었다(Table 9).

치료군에서 GIK-수액의 주입에 따른 부작용은 정맥염이 25명 중 6명 14.6%를 보였으나 항생제를 사용할 정도의 심한 부작용은 없었다. 수액 투여에 따른 폐울혈성 변화는 5명 12.2%에서 나타났다. 그이외에 저혈당, 고칼륨혈증은 3명에서 나타났다(Table 10).

Table 9. Effects of GIK fluid infusion on laboratory findings

	GIK (n=41)	Control (n=32)
Fluid volume (mL)	$2718 \pm 724^\dagger$	1274 ± 671
Blood glucose (mg/dL)		
Initial	174.5 ± 73.2	151.0 ± 73.8
6 hour	$190.8 \pm 112.5^\dagger$	125.6 ± 41.2
2nd HD	144.7 ± 60.2	121.0 ± 27.5
3rd HD	119.5 ± 35.4	124.3 ± 33.9
Time effect		$p < 0.0001^\ddagger$
Time* group		$p = 0.0085^\ddagger$
Group		$p = 0.0541^\ddagger$
Serum potassium (mEq/L)		
Initial	4.0 ± 0.5	3.9 ± 0.3
6 hour	4.2 ± 0.6	4.1 ± 0.8
2nd HD	$4.2 \pm 0.6^*$	3.9 ± 0.3
3rd HD	$4.3 \pm 0.4^*$	4.1 ± 0.5
Time effect		$p = 0.0039^\ddagger$
Time* group		$p = 0.7071^\ddagger$
Group		$p = 0.0289^\ddagger$

GIK: glucose-insulin-potassium treatment, HD: hospital day, ANOVA: analysis of variance. *: $p < 0.05$, †: $p < 0.01$ versus the control group by Student t-test, ‡: by repeated measures ANOVA

Table 10. Complications of GIK-fluid infusion

	GIK (n=41)	Control (n=32)
No	25	28
Yes (%)	16 (39.0)*	4 (12.5)
Phlebitis	6 (14.6)	1 (3.1)
Hypoglycemia	3 (7.3)	0 (0)
Hyperkalemia	3 (7.3)	1 (3.1)
Pulmonary congestion	5 (12.2)*	0 (0)
Others	0 (0)	1 (3.1)

GIK: glucose-insulin-potassium treatment. *: p<0.05 versus the control group by Fisher's exact test

고 찰

포도당-인슐린-포타슘(GIK) 수액 요법은 심근의 에너지 대사에 지방산 대신 포도당의 이용도를 높혀서 허혈시에 심근세포의 ATP생산을 증가시킨다. 이는 세포의 괴사가 발생할 때까지의 시간을 연장시키고, 허혈시에 지방산 대사가 증가하여 발생하는 혈중의 유리지방산을 낮추어서 부정맥 발생을 낮추는 등 임상적 효과가 있다고 보고되었다.¹²⁻¹⁶⁾ 당뇨병이 동반된 급성 심근경색증에서 인슐린-포도당 수액을 24시간 이상 주입하여 혈당을 정상화 한 후에는 3개월 이상 인슐린을 피하에 하루 4회 주입하여 1년 사망률을 29% 감소시켰고, 3년 후의 장기간에 걸친 사망률도 감소시켰음이 보고되었다.⁴⁾¹⁷⁾ 최근 발간된 급성 심근경색증의 치료지침에서 중환자이거나, 고혈당의 환자에서는 급성기 24~48시간 동안 인슐린 주입으로 철저한 혈당조절을 권고하고 있다.¹⁾ 또한 심근의 부분적 지방산산화(partial fatty acid oxidation)를 차단하여 당의 대사를 촉진시키는 기전으로 트리메타지딘, 라놀라진과 같은 경구 치료제가 협심증 환자의 운동능력증가와 허혈변화를 호전시켰다는 보고도 있었다.¹⁸⁻²¹⁾ 이러한 그동안의 실험실연구와 임상연구 결과는 허혈성 심질환의 치료에 에너지 대사가 중요하다는 확실한 근거를 제시한 것이다.

본 연구의 결과는 GIK 수액의 주입에 따른 혈당이나 포타슘의 변화는 충분히 나타났으나, 급성 심근경색증의 좌심실 재형성에 이로운 효과를 보이는 소견을 증명하지 못하였다. 좌심실의 재형성은 용액 투여후 심초음파 소견으로 급성기의 변화를 평가하였고, 경색후 6개월과 1년의 추적 심초음파로 장기적인 변화를 비교하였으나 급성기에 GIK 용액 투여군에서 대조군과의 차이를 보이지 않았다. 경색후 6개월과 1년의 추적검사는 숫자가 적어서 장기적인 좌심실재형성 효과의 판정에는 제한점을 갖고 있다. 심근경색증에서 GIK 수액요법이 이롭다는 보고는 1962년 Sodi-Pallares 등²²⁾에 의하여 처음으로 제시되었다. 1997년에는 9개의 급성 심근경색증의 전향성 무작위 임상연구들의 meta-analysis로 GIK 용액이 사망률을 28% 감소시킨다고 보고되었다.⁵⁾ 급성 심근경색증 환자 407명을 대상으로 한 ECLA(Estudios Cardio-

logicas Latin America) 임상연구에서 GIK 수액 요법으로 34%의 사망률 감소와 임상사건의 감소를 보였다고 대단히 희망적인 결과가 보고되었다.⁶⁾ 그러나 본 연구에서 주요 임상사건은 치료군에서 41명 중 11명(26.8%), 대조군은 32명 중 4명(12.5%)으로 대상환자 숫자가 적어 통계적으로 차이를 보이지 않았으나 치료군에서 높은 성향을 보였다. 이는 폴란드에서 실시한 GIK 연구⁷⁾에서의 결과인 심장사망률과 심장사건의 발생에 차이는 없었지만 전체사망률(total mortality)은 GIK 치료군에서 높았다는 보고와 유사한 점이 있다. 폴란드의 GIK 연구에서는 저농도인 10% 포도당 수액을 사용한 점이 ECLA 임상연구와 본 연구와의 차이점이 있다. Opie²³⁾는 GIK 용액의 치료효과는 비교적 경색 크기가 크고, 재관류 전부터 투여되었을 때 효과가 극대화 될 것이라고 주장하였다. 그래서 본 연구는 급성 심근경색증 중에서 혈전용해제의 적응이 되는 환자를 대상으로 혈전 용해제의 주입과 동시에 GIK 용액의 주입을 원칙으로 전향적 임상시험을 실시하였다. 하지만 본 연구의 결과도 급성 심근경색증에서 심근 에너지 대사에 유리한 GIK 수액요법이 좌심실 재형성에 이로운 효과를 보이지 못하였다. 최근 중국, 인도 등 아시아 나라들을 포함한 2만명의 대규모 급성 심근경색증 환자를 대상으로 한 임상연구에서도 GIK 수액 치료군의 30일 사망률이 10%로 대조군의 9.7%와 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.²⁴⁾ 이 연구에서 본 연구와 유사한 고농도인 25% 포도당 수액을 주입하였다. 이들 환자의 임상상은 Killip class 1이 85% 정도로 경색의 정도가 경한 환자가 대상이었다. 그러나 특히 GIK 수액의 효과가 현저히 나타나는 경우는 혈전용해제를 사용한 환자, 당뇨병, 심인성 쇼크, 그리고 심장수술이 요구되는 등 사망률이 높은 경우에 그 효과가 크다고 알려져 있다.⁵⁾²³⁾

이론적인 배경을 살펴보면, 심근세포는 에너지의 근원으로 지방산과 포도당 모두를 이용하고 있다. 보통 정상 상태에서는 에너지의 60~70%를 지방산이 대사되어 얻고 있다. 그러나 심근의 혈류가 부족된 허혈 상태이거나 심비대가 형성된 경우에는 포도당의 대사가 에너지원으로 더욱 중요시 된다. 관상동맥의 혈류가 감소할수록 심근에서 포도당의 이용률이 증가되지만 관상동맥의 혈류가 심하게 제한을 받게 되면 포도당의 대사가 중지되고 심근 세포내에 양자, 나트륨, 칼슘이온들이 축적하여 세포에 독작용을 나타내게 된다. 심근경색과 같은 허혈 상태에서 포도당과 인슐린의 공급은 심한 허혈상태에서 포도당의 흡수를 촉진시켜서 심근이 허혈성 괴사가 일어나는 시간을 연장시켜서 심근의 보호효과를 기대할 수 있다.¹²⁾¹³⁾ 심근 경색에서 GIK 수액요법이 도움이 되는 기전으로 제일 중요한 것은 유리 지방산의 억제효과이다. 혈중의 유리 지방산은 심근 경색에서 증가하는데 이는 심근의 수축력을 감소시키고, glycolytic flux를 감소시킨다. 또한 세포내 칼슘이온의 증가로 cyclic AMP를 증가시킨다. 이는 세포막의 손상과 부정맥 발생, 심근의 산소 소비량의

증가 등의 해로운 작용이 있다.¹²⁻¹⁴⁾ 임상연구에서 GIK 수액요법이 혈액학적 변화 없이 유리 지방산을 낮추고 부정맥 발생을 감소시켰다고 보고되었다.¹⁵⁾

본 연구의 제한점으로는 환자의 병원 내원시간이 치료군 195분, 대조군 120분으로 경색 발생 후 응급실 도착시간까지 시간지체가 길었다.²⁵⁾ 또한 통계적으로 차이를 보이지 않았지만 치료군에서 임상시험 동의서 작성에 시간이 대조군보다 지체된 점이다. 6개월 이후의 추적 심초음파 검사의 숫자가 작았던 것도 심각한 제한점이었다. 본 연구에서 6개월 이상 추적 심초음파 검사의 숫자가 적었지만 대조군에서 퇴원 후 1년까지 좌심실 재형성이 현저히 발생되지 않았는데, 이는 대상이 되었던 환자의 심근경색 중증도가 비교적 심하지 않았다는 것을 의미한다. 본 연구의 무작위화에 의한 치료군과 대조군의 배치시 몇 명의 환자에서 오류가 있었던 것도 연구의 제한점이 되었다. 그러나 양군에서 치료 약제가 비교적 치료 지침서에 합당하게 투여되었고, 치료군에서 41명 중 12명, 대조군은 31명 중 14명에서 관동맥 성형술이 입원중에 시행된 점등이 장기적으로 심실재형성의 발생이 낮았던 이유로 생각된다.

본 연구에서 GIK 용액의 부작용으로 고농도 수액 공급에 따른 말초 정맥염의 발생이나, 수액의 과다 공급으로 폐울혈의 경향을 보인 것은 임상에서 사용할 때 주의점으로 생각된다. ECLA 임상연구에서도 고농도의 포도당 용액을 말초 정맥 내로 주입하기 때문에 정맥염이 약 16.8%에서 발생하였고 심한 경우는 1.9%에서 나타났으나 폐혈증, 사망등과 같은 심각한 부작용은 발생하지 않았다. 수액 주입에 따른 폐부종의 발생은 증가하지 않았다고 보고되었다.⁶⁾

향후에는 중증의 심근경색증, 당뇨병을 동반하거나, 심인성 쇼크를 합병한 심근경색을 대상으로 GIK 수액요법 보다 고농도 수액의 정맥내 주입에 따른 부작용이 없고 투여가 간편한 경구제제의 급성 심근경색증에 대한 임상연구는 충분히 고려해 볼만하다고 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

허혈상태에서 심근의 에너지 대사를 어렵게 하는 포도당-인슐린-포타슘(GIK) 수액 요법은 심근의 에너지 대사에 지방산 대신 포도당의 이용도를 높혀서 허혈시에 심근세포의 ATP생산을 증가시킨다. 이는 세포의 괴사가 발생할 때까지의 시간을 연장시키고, 허혈시에 지방산 대사가 증가하여 발생하는 혈중의 유리지방산을 낮추어서 부정맥 발생을 낮추는 등 임상적 효과가 있다고 보고되었다. 본 연구는 급성 심근경색증 환자를 대상으로 GIK 수액요법이 심근의 허혈성 손상을 방지하여 좌심실재형성을 억제하는 이로운 효과가 있는지 알아보려고 전향성 무작위 임상시험 연구를 시도하였다.

방 법 :

급성 심근경색증 발생 12시간이내의 환자 중 혈전용해제의 치료를 받는 환자로 본 임상연구의 서면 동의서에 동의한 경우를 대상으로 하였다. GIK 용액은 26% 포도당 1000 mL당 인슐린 50 IU, 포타슘 클로라이드 80 mmol을 혼합하여 사용하였고, 용액의 주입속도는 1.5 mL/(Kg, hr)로 만 24시간 동안 말초 정맥으로 투여하였고 대조군은 일상적인 방법으로 일반적인 수액을 공급하였다. 입원기간 중 심초음파 검사와 퇴원 후 6개월과 1년에 추적 심초음파 검사로 심실기능과 심실용적의 변화를 비교하였다. 임상연구의 주요 임상사건으로는 입원기간중의 사망, 심폐소생술, 또는 심부전의 발생을 관찰하였다.

결 과 :

본 연구는 전향성 연구로 2002년 1월부터 2004년 1월까지 2년 동안 환자 73명 중 치료군인 GIK용액 투여는 41명, 대조군은 32명을 대상으로 하였다. 입원시 양군의 특성은 차이를 보이지 않았다. 심근경색 증상 발생후 병원 내원시까지 경과된 평균 시간은 치료군 216분(중앙값 195분), 대조군 172분(중앙값 120분)이지만 통계적 차이를 보이지 않았다. 입원 중의 심초음파 성적은 심실벽운동 지표는 치료군 1.52 ± 0.39 , 대조군 1.39 ± 0.35 로 차이를 보이지 않았다. 좌심실 확장기말용적은 치료군 $51.9 \pm 18.5 \text{ mL/m}^2$, 대조군 $57.0 \pm 14.4 \text{ mL/m}^2$, 수축기말용적은 치료군 $26.6 \pm 15.1 \text{ mL/m}^2$, 대조군 $26.2 \pm 11.6 \text{ mL/m}^2$ 로 양군에서 심실용적의 차이를 보이지 않았다. 심실구혈률도 치료군 $50.7 \pm 11.8\%$, 대조군 $55.7 \pm 12.3\%$ 로 차이가 없었고, 심박출량도 치료군 $2.30 \pm 0.46 \text{ L/m}^2$, 대조군 $2.41 \pm 0.60 \text{ L/m}^2$ 로 차이를 보이지 않았다. 좌심실 재형성의 형태적 변형의 지표인 심실구형지표(globular index)도 치료군 0.63 ± 0.07 , 대조군 0.65 ± 0.10 로 차이를 보이지 않았다. 입원기간 중 주요 임상사건으로 사망, 심폐소생술, 심부전의 발생률을 보면 치료군은 41명 중 11명(26.8%), 대조군은 32명 중 4명(12.5%)에서 발생하였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 좌심실 재형성의 추적검사로 6개월과 12개월의 심초음파 성적도 양군간의 차이를 보이지 않았다. 치료군에서 GIK 수액 투여로 입원 24시간에 투여된 수액량은 $2718.1 \pm 724.3 \text{ mL}$ (중앙값 2750 mL)으로 대조군 $1274 \pm 670.5 \text{ mL}$ (중앙값 1100 mL)보다 유의하게 수액 주입량이 많았다. 또한 수액 주입으로 포도당, 인슐린, 포타슘의 주입이 혈청의 수치를 유의하게 변화시켰음을 보여주었다. GIK 수액의 부작용으로 경증의 정맥염이 25명 중 6명(14.6%)에서, 폐울혈성 변화가 5명(12.2%)에서 나타났다.

결 론 :

본 연구의 결과는 GIK 수액의 주입에 따른 혈당이나 포타슘의 변화는 충분히 나타났으나, 급성 심근경색증의 좌심실 재형성에 이로운 효과를 보이는 소견을 급성기와 경색후 6개

월과 12개월의 심초음파 검사로 증명하지 못하였다. 본 연구의 제한점으로는 환자의 병원 내원시간이 치료군 195분, 대조군 120분으로 경색 발생 후 응급실 도착시간까지 시간 지체가 길었다. 또한 대상이 되었던 환자의 심근경색 중증도가 비교적 심하지 않았다. 6개월 이후의 추적 심초음파 검사의 숫자가 작았던 것도 심각한 제한점이었다. 몇 명의 환자에서 무작위화에 의한 치료군 배정에 오류가 있었던 것도 제한점이었다. 향후에는 중증의 심근경색증, 당뇨병을 동반하거나, 심인성 쇼크를 합병한 심근경색증을 대상으로 GIK 수액요법처럼 고농도 수액의 정맥내 주입에 따른 부작용이 없고 투여가 간편한 경구제제의 급성 심근경색증에 대한 임상연구는 충분히 고려해 볼만하다고 생각된다.

중심 단어 : 심근경색증 ; 포도당-인슐린-포타슘 용액 ; 좌심실재형성.

■ 감사문

본 연구는 2001년도 대한순환기학회 산학협동연구비에 의하여 이루어진 연구로 대한순환기학회와 산학협동연구비를 지원한 산업체 관계자에게 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary. *Circulation* 2004;110:588-636.
- 2) Lim SY, Bae EH, Jeong MH, et al. The clinical effect of intracoronary adenosine and nicorandil on no-reflow in acute myocardial infarction during percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J* 2004;34:258-64.
- 3) Roe MT, Ohman EM, Mass AC, et al. Shifting the open-artery-hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:9-18.
- 4) Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patient with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
- 5) Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997;96:1152-6.
- 6) Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:2227-34.
- 7) Ceremuzynski L, Budaj A, Czepliel A, et al. Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction: results of a randomized multicenter Pol-GIK trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13:191-200.
- 8) Park SJ. Comparison of double bolus urokinase versus front-loaded alteplase regimen for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;82:811-3.
- 9) Rha SW, Park SW, Lee EM, et al. Effects of double bolus urokinase on thrombolysis in acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 1997;27:1147-59.
- 10) Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41021 patients. *Circulation* 1995;91:1659-68.
- 11) Kim CM, Kim SR, Youn HJ, Lee MY, Choi KB, Hong SJ. Two-dimensional echocardiographic predictors of ventricular enlargement after acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 1996;26:455-64.
- 12) Depre C, Vanoverschelde JL, Taegtmeyer H. Glucose for the heart. *Circulation* 1999;99:578-88.
- 13) Lopaschuk GD, Stanley WC. Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation* 1997;95:313-5.
- 14) Lopaschuk GD, Rebeyka IM, Allard MF. Metabolic modulation: a means to mend a broken heart. *Circulation* 2002;105:140-2.
- 15) Rogers WJ, Segall PH, McDaniel HG, Mantle JA, Russell RO Jr, Rackley CE. Prospective randomized trial of glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1979;43:801-9.
- 16) Apstein CS. Increased glycolytic substrate protection improves ischemic cardiac dysfunction and reduces injury. *Am Heart J* 2000;139:S107-S114.
- 17) Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glucometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626-32.
- 18) Taegtmeyer H. Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation* 2004;110:894-6.
- 19) Conti CR. Partial fatty acid oxidation (pFOX) inhibition: a new therapy for chronic stable angina. *Clin Cardiol* 2003;26:161-2.
- 20) Detry JM, Sellier P, Pennaforye S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina: comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:279-88.
- 21) Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-16.
- 22) Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder F, et al. Effects of an intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962;9:166-81.
- 23) Opie LH. Proof that glucose-insulin-potassium provides metabolic protection of ischemic myocardium? *Lancet* 1999;353:768-9.
- 24) Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005;293:437-46.
- 25) Lee KH, Ko JY, Choi HM, et al. The comparison of reasons for not receiving reperfusion therapy on acute myocardial infarction for the recent 10 years. *Korean Circ J* 2002;32:974-80.