

급성 심근경색증 환자에서 일차적 관동맥 중재술 시행 전에 사용한 Tirofiban과 저용량 Alteplase 병합 투여의 ST 분절 상승 소실, TIMI 혈류 및 단기 임상 경과에 미치는 영향

순천 성가톨릭병원 내과,¹ 전남대학교 의과대학 전남대학교병원 심장센터²

김상필¹ · 조장현¹ · 채동렬¹ · 염상민¹ · 전원정¹ · 김수현¹
오영상¹ · 양혁승¹ · 김동한¹ · 배 열¹ · 김준영¹ · 정명호²

The Effect of Primary Percutaneous Coronary Intervention after the Administration of Tirofiban Alone or Tirofiban Combined with Low dose Alteplase in Patients with Acute Myocardial Infarction on ST Elevation Resolution, TIMI Flow and Short-Term Clinical Outcomes

Sang Pil Kim, M.D.¹, Jang Hyun Cho, M.D.¹, Dong Ryeol Chae, M.D.¹, Sang Min Yeom, M.D.¹, Won Jung Jeon, M.D.¹, Su Hyun Kim, M.D.¹, Young Sang O, M.D.¹, Hyuk Seung Yang, M.D.¹, Dong Han Kim, M.D.¹, Yeol Bae, M.D.¹, Joon Young Kim, M.D.¹ and Myung Ho Jeong, M.D.²

¹Department of Internal Medicine, St. Carollo Hospital, Suncheon,

²The Heart Center of Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The combination of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and a low dose thrombolytic agent may produce early Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 3 flow and a high rate of ST elevation resolution in an ST elevation acute myocardial infarction (STEMI). The clinical effect of tirofiban combined with low dose alteplase, prior to primary percutaneous coronary intervention (PCI) in STEMI, were evaluated on the ST elevation resolution, TIMI flow and 30-day clinical outcomes. **Subjects and Methods :** Following aspirin, clopidogrel and standard heparin, 45 patients with STEMI were randomized into 2 groups; tirofiban administration (Group I; n=23, 64±10 years; 15 male) or combined administration of tirofiban with 40 mg alteplase prior to primary PCI (Group II; n=22, 59±11 years; 19 male). The pre- and post-interventional TIMI flow grades, ST elevation resolution and bleeding complications were compared between the two groups. The major adverse cardiac events (MACE) were compared between the two groups during 30-days of clinical follow-up. **Results :** Group II had a higher pre-interventional TIMI flow (TIMI flow ≥ 2: 34.8% vs. 90.9%, p<0.0001) and rate of ST elevation resolution (49.0±27.8% vs. 66.6±27.2%, p=0.045) than Group I. A major bleeding complication developed in 1 (5.0%) Group II patient, and minor bleeding complications developed 1 patient from each group (Group I; 9.5% vs. Group II; 10%, p=0.959). **Conclusion :** Combined administration of tirofiban with alteplase prior to primary PCI leads to a higher TIMI flow and more frequent ST elevation resolution, without bleeding complications, compared to a single administration of tirofiban. (Korean Circulation J 2005;35:362-368)

KEY WORDS : Myocardial infarction ; Angioplasty ; Thrombolysis, therapeutic ; Electrocardiography.

논문접수일 : 2005년 2월 14일

심사완료일 : 2005년 4월 11일

교신저자 : 조장현, 540-719 전남 순천시 조례동 1742 순천 성가톨릭병원 내과

전화 : (061) 720-2113 · 전송 : (061) 720-6000 · E-mail : goodnew8@naver.com

서 론

ST 분절 상승 급성 심근경색증의 치료에 있어 초기에 관상동맥 혈류를 복원시키는 것이 가장 중요한 치료 목표이며, 이를 위하여 혈전 용해 요법을 사용하거나 일차적 관동맥 중재술(primary percutaneous coronary intervention)을 시행하는 방법이 널리 사용되고 있다. 많은 연구에서 초기의 경색 동맥의 TIMI 3 혈류 확보 뿐만 아니라 초기의 ST 분절 상승의 소실이 예후에 중요한 영향을 미친다고 하였다.¹⁻⁶⁾ 일차적 관동맥 중재술은 경색 동맥의 TIMI 3 혈류를 지속적으로 확보할 수 있는 장점이 있고 혈전용해제는 비교적 손쉽게 초기에 심근의 미세 혈류를 개통할 수 있는 장점이 있어서, 이 두가지의 치료 방법을 병합한다면 급성 심근 경색증의 치료 성적을 향상시킬 것으로 생각되며 국내에서도 혈전용해제 투여 후 PCI를 시행하는 ASSENT-4 연구가 진행되고 있다.

혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제는 혈전용해제 사용 후에 발생할 수 있는 혈소판의 활성화와 응집을 효과적으로 억제하는 것으로 알려져 있다.⁷⁻⁹⁾ TIMI-14 연구에서는 저용량의 혈전용해제와 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제인 abciximab을 병합 투여한 후에 경색 동맥의 우수한 심외막 관상동맥 혈류를 보인다고 하였으며,¹⁰⁾¹¹⁾ 심근 조직 수준의 미세 혈관 관류를 의미하는 ST 분절 상승의 소실이 더 많았다고 하였다.¹²⁾¹³⁾ 이러한 연구결과로 볼 때 혈전용해제와 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제를 일차적 관동맥 중재술 시행전에 사용하는 방법은 심근 경색증 치료에 효과적일 것으로 생각된다.

본 연구에서는 ST 분절 상승 급성 심근경색증에서 혈전용해제인 alteplase 저용량과 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제인 tirofiban을 사용한 후 시행한 일차적 관동맥 중재술의 효과를 경색 동맥의 TIMI 3 혈류 확보 및 ST 분절 상승의 소실의 비교를 통해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2003년 10월부터 2004년 6월까지 ST 분절 상승 급성 심근경색증으로 순천 성가톨릭 병원내에 내원한 환자 중 전형적인 흉통 발생 12시간 이내에 내원하고 심전도에서 흉부유도에서 연속된 2개 이상의 유도에서 2 mm 이상의 ST 분절 상승이 있거나 사지 유도에서 연속된 2개 이상의 유도에서 1 mm 이상의 ST 분절 상승이 있는 45예(61±11세: 남자 34명)를 대상으로 전향적으로 분석하였다. Tirofiban 단독 투여군은 23예(I 군: 64±10세, 남자 15명), tirofiban과 저용량 alteplase 병합 투여군은 22예(II 군: 59±11세, 남자 19명)가 각각 배정되었다.

제외 대상은 76세 이상의 고령인 경우, 뇌혈관 질환의 과거력이 있는 경우, 6개월 이내에 관동맥 중재술이나 관상동

맥 우회로술(CABG: coronary artery bypass graft)을 했던 경우와 현재 출혈을 하거나 출혈의 위험성이 큰 경우, 확진된 악성 종양이 있는 경우와 조절되지 않는 심한 고혈압(180/110 mmHg 이상)이 있는 경우로 하였다.

방 법

모든 환자는 내원 즉시 clopidogrel 300 mg과 aspirin 200 mg을 투여하였고 표준형 헤파린(standard unfractionated heparin)은 초기에 60 U/kg을 신속히 투여하고 12 U/kg/hr로 지속 투여하였다. I군은 tirofiban을 0.4 µg/kg/min으로 30분간 초기 투여한 다음 유지 용량은 0.1 µg/kg/min으로 투여하였다. II군은 I군과 동일한 용량의 tirofiban을 투여하고 alteplase 40 mg을 15 mg은 초기에 신속히 투여하고 나머지 25 mg은 30분간 투여하였다. 양군에서 tirofiban은 시술 후 12시간동안 투여하였다. 관동맥 중재술시 activated clotting time을 300초 이상 유지하도록 필요에 따라 표준형 헤파린을 시술 중에 투여하였다.

모든 대상 환자에서 tirofiban이 투여된 이후 2시간 이내에 관동맥 중재술을 시행하였다(needle to balloon time<2 hours). 관동맥 중재술 직후(30분 이내)에 추적 심전도를 실시하였고 이를 내원시와 비교하여 ST 분절 상승의 소실을 두 군에서 비교하였다. ST 분절의 편위는 모든 심전도를 한 사람의 관찰자가 측정하였으며 J point 후 20 ms가 지난 지점에서 측정하였다. 시술 전후 ST분절 편위의 합은 Schröder 등¹⁴⁾에 의하여 기술된 방식으로 측정하였다. 전벽 경색에서는 V1에서 V6 유도와 I, aVL 유도의 ST분절의 상승의 합에 II, III, aVF유도의 ST분절 하강의 합을 더하였고, 하벽 경색에서는 II, III, aVF유도의 ST분절 상승(I, aVL유도와 V5, V6에서 ST분절 상승이 있는 경우는 이유도의 ST분절 상승도 포함)의 합에 V1에서 V4까지의 ST분절의 하강의 합을 더하여 산출하였다. 역위 변화(reciprocal change)는 기저선에서 0.1 mV이상의 ST분절 하강이 있는 경우만을 선택하였다. 전벽 경색은 V1에서 V6 유도와 I, aVL 유도 중 2개이상에서 ST분절의 상승이 있는 경우로 정의하였으며, 하벽 경색은 II, III, aVF유도 중 2유도에서 ST분절의 상승이 있는 경우로 정의하였다. 만약 II, III, aVF 유도에서의 ST분절의 상승이 동반되어 있지 않고, V5, V6, I, aVL유도에서만 ST분절의 상승이 있는 경우는 전벽 경색으로 정의하였다. ST분절의 하강 정도는 시술전과 시술후의 심전도에서 ST분절 편위 값을 비교하여 계산하였다. 후벽 경색의 경우 하벽 경색과 같은 방법으로 측정하였다.

두 군 간의 관동맥 중재술 이전의 TIMI 혈류와 관동맥 중재술 이후의 TIMI 혈류를 비교하였다. 입원 후 30일까지 사망, 뇌경색증, 심근경색증의 재발, 재관류술이 필요한 경우 등의 주요 심장 사건(major adverse cardiac outcomes: MACE)을 비교하였고 출혈 합병증을 비교하였다.

출혈 합병증은 퇴원할 때까지 발생한 모든 형태의 출혈을

관찰하였으며, 혈액색소가 5 g/dL 이상 감소하거나 두개 내 출혈, 심낭 압전, 후복막강 출혈은 중대한 출혈로 정의하고 혈액색소가 3 g/dL 이상 감소, 육안적 혈뇨, 토혈, 각혈이 있는 경우는 경미한 출혈로 정의 하였다.¹⁵⁾

또한 대상 환자 중 관동맥 조영술상 다혈관 질환으로 CABG를 하거나 약물 치료만 하기로 한 경우는 심전도, MACE와 출혈 합병증 비교에서 제외하였다.

통계분석

모든 측정값은 평균±표준편차로 표시하였으며 통계처리는 SPSS를 이용하여 Student's t-test와 Chi-square test를

이용하였다. P 값이 0.05미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특성

연령 및 성비에서 두 군 간의 유의한 차이는 없었다.

관상동맥 질환의 위험 인자로서 당뇨병은 I 군 5예(21.7%), II 군은 10예(45.5%)였고 고혈압은 I 군 11예(47.8%), II 군은 13예(59.1%), 흡연은 I 군 12예(54.5%), II 군은 16예(69.6%), 고지혈증은 I 군 12예(54.5%), II 군은 8예(34.8%)로서 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.

심전도에서 심근경색증 부위는 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 흉통 발생 이후 tirofiban이 투여되기까지의 시간(symptom to needle time)은 I 군 275±144분, II 군은 302±168분이었고 tirofiban 투여 후부터 관동맥 중재술까지 시간은 I 군 63±33분, II 군은 74±20분으로서 두 군간 유의한 차이는 없었다(Table 1).

관상동맥 조영술 및 중재술

관상동맥 조영술에서 경색 동맥은 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. I 군은 19예(82.6%)에서 stent를 삽입하고 2예(8.7%)는 풍선 성형술만 시행하였으며, 1예(4.3%)는 중재술을 시행하지 않고 약물 치료만 하기로 하였고 1예(4.3%)는 다혈관 질환으로 CABG를 시행하였다. II 군은 18예(81.8%)에서 stent를 삽입하고 1예(4.5%)는 풍선성형술만 시행하였으며 1예(4.5%)는 약물 치료만 하기로 하고 1예(4.5%)는 다

Table 1. Baseline clinical characteristics

	Group I (tirofiban alone, n=23)	Group II (tirofiban+alteplase, n=22)	p
Age (years)	64±10	59±11	0.096
Male gender (%)	15 (65.2)	19 (86.4)	0.193
Diabetes (%)	5 (21.7)	10 (45.5)	0.170
Hypertension (%)	11 (47.8)	13 (59.1)	0.647
Smoking (%)	12 (54.5)	16 (69.6)	0.265
Hyperlipidemia (%)	12 (54.5)	8 (34.8)	0.443
Infarct location			0.541
Anterior (%)	11 (47.8)	14 (64.6)	
Inferior (%)	11 (47.8)	7 (31.8)	
Posterior (%)	1 (4.3)	1 (4.5)	
Symptom to needle time (min)	254±133	275±144	0.599
Needle to balloon time (min)	63±33	74±20	0.202

Table 2. Coronary angiographic findings and procedural characteristics

	Group I (tirofiban alone, n=23)	Group II (tirofiban+alteplase, n=22)	p
Infarct-related artery			0.533
LAD (%)	10 (43.5)	13 (59.1)	
LCX (%)	2 (8.7)	2 (8.1)	
RCA (%)	11 (47.8)	7 (31.8)	
Therapeutic strategies			0.807
Stent insertion (%)	19 (82.6)	18 (81.8)	
Ballooning alone (%)	2 (8.7)	1 (4.5)	
Elective CABG (%)	1 (4.3)	1 (4.5)	
Medical treatment (%)	1 (4.3)	1 (4.5)	
Pre-interventional TIMI flow			0.001
0, 1 (%)	15 (65.2)	2 (9.1)	
2 (%)	4 (17.4)	13 (59.1)	
3 (%)	4 (17.4)	7 (31.8)	
2, 3 (%)	8 (34.8)	20 (90.9)	<0.0001*
Post-interventional TIMI flow [†]			0.606
2 (%)	1 (4.8)	2 (10.0)	
3 (%)	20 (95.2)	18 (90.0)	

LAD: left anterior descending artery, LCX: left circumflex artery, RCA: right coronary artery, CABG: coronary artery bypass surgery, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, *: between TIMI 0, 1 and 2, 3, †: Patients whose strategy was CABG and medical treatment were excluded

Table 3. ST segment elevation resolution on electrocardiographic findings*

	Group I (tirofiban alone, n=21)	Group II (tirofiban +alteplase, n=20)	p
Sum of ST elevation at baseline (mV)	12.6±6.3	17.9±17.9	0.203
ST resolution (%)			0.029
≤ 30%	7 (33.3)	3 (15.0)	
30–70%	9 (42.9)	4 (20.0)	
≥ 70%	5 (23.8)	13 (65.0)	
ST resolution after PCI compared with baseline (%)	49.0±27.8	66.6±27.2	0.045

*: patients whose strategy was CABG and medical treatment were excluded. PCI: percutaneous coronary intervention, CABG: coronary artery bypass surgery

Table 4. 30-day clinical outcomes*

	Group I (tirofiban alone, n=21)	Group II (tirofiban +alteplase, n=20)	p
Death	0	1	
Reinfarction	0	0	
Emergent revascularization	0	0	
Stroke	1	0	
MACE (%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	0.972

*: patients whose strategy was CABG and medical treatment were excluded. MACE: major adverse cardiac events, CABG: coronary artery bypass surgery

혈관 질환으로 CABG를 시행하였다.

관동맥 중재술 전 TIMI 혈류는 I 군은 TIMI 0, 1 15예 (65.2%), TIMI 2 4예 (17.4%), TIMI 3 4예 (17.4%)였고 II 군은 TIMI 0, 1 2예 (9.1%), TIMI 2 13예 (59.1%), TIMI 3 7예 (31.8%)로 II 군에서 높은 TIMI 혈류를 나타내었다($p=0.001$). 두 군에서 관동맥 중재술 시행 후 no-reflow가 발생한 경우는 없었다. 관동맥 중재술 후 TIMI 혈류는 I 군은 TIMI 2 1예 (4.8%), TIMI 3 20예 (95.2%)였고 II 군은 TIMI 2 2예 (10.0%), TIMI 3 18예 (90.0%)로서 두 군간 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

ST 분절 상승 소실

응급실 내원 시에 실시한 심전도에서 나타난 ST 분절 상승은 I 군은 12.5 ± 6.3 mV이었고 II 군은 17.9 ± 17.9 mV로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 관동맥 중재술 후 실시한 심전도에서는 I 군은 $49.0 \pm 27.8\%$, II 군은 $66.6 \pm 27.2\%$ 의 ST 분절 상승 소실을 보였으며($p=0.045$), 특히 ST 분절 상승 소실의 정도가 70% 이상인 경우는 I 군 5예 (23.8%), II 군 13예 (65.0%)로서 II 군에서 의미 있는 초기의 ST 분절 상승 소실을 보였다($p=0.029$) (Table 3). 2차적인 ST 분절의 변화가 있는 경우는 없었다.

임상 경과

30일 임상 추적 관찰 중 II 군 1예 (5.0%)에서 심장사하였고 I 군 1예 (4.8%)에서 기존에 있던 뇌경색증이 악화되었으나, 심근경색증의 재발이나 재관류술이 필요한 경우는 두 군

Table 5. Bleeding complications*

	Group I (tirofiban alone, n=21)	Group II (tirofiban +alteplase, n=20)	p
Major bleeding (%)	0 (0)	1 (5.0)	0.300
Minor bleeding (%)	2 (9.5)	2 (10.0)	0.959
Transfusion (%)	1 (4.8)	1 (5.0)	0.972

*: patients whose strategy was CABG and medical treatment were excluded. CABG: coronary artery bypass surgery

에서 발생하지 않고 두 군 간의 MACE 발생률은 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 4).

출혈 합병증

두 군에서 퇴원 시까지 중대한 출혈은 II 군에서 1예 (5.0%) 있었고 후복막강 출혈로서 외과적 처치 없이 회복하였고 두 개 내 출혈은 발생하지 않았다. 경미한 출혈은 두 군에서 각 2예씩 있었으며, 이 중 특별한 원인이 없이 혈색소가 3 g/dL 이상 감소한 경우가 3예 있었고 I 군에서 1예의 소량의 각혈이 있었다. 두 군 모두 각 1예에서 수혈을 하였다 (Table 5).

고 찰

심근에 대한 조기 재관류가 급성 심근경색증 환자의 일차 치료 목표이다. 본 연구에서는 조기 재관류를 위해 제시되는 여러 방법들 중 혈전용해제와 최근 많은 연구에서 우수성이 입증된 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제를 병합 투여한 직후에 일차적 관동맥 중재술을 시행하여 이들이 TIMI 3 혈류의 확보와 ST 분절 상승의 소실에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

급성 심근경색증의 치료 결과는 혈류의 조기 회복, 완전 미세 혈관 혈류의 확보, 완전 심외막 혈관 혈류의 확보 및 지속적 혈류의 확보에 달려있다.¹⁶⁾ 이 중 혈류의 조기 회복과 완전 미세 혈관의 확보 측면에서는 혈전 용해 요법이 유리하고 완전 심외막 혈류와 지속적 혈류의 확보 측면에서는 관동맥 중재술이 유리하다. Stone 등¹⁾은 PAMI 임상연구에 등록된 환자를 대상으로 분석한 결과 일차적 관동맥 중재술 시술 전에 TIMI 3혈류를 보이는 환자군에서 좌심실 부전과 관련된 합병증이 적게 발생할 뿐만 아니라 6개월 생존율이 개

선된다고 하였다. 다른 연구에서는 급성 심근경색증 환자에서 혈전용해제 투여 후 90분에는 TIMI 2, 3 혈류를 보이거나 교정 TIMI frame count가 낮은 경우에 병원내 및 30일 단기 사망률뿐만 아니라 2년 생존율까지도 개선된다는 보고가 있다.²⁾ PACT 연구¹⁷⁾는 일차적 관동맥 중재술 전에 투여한 저용량의 혈전용해제를 투여하여 병합 요법의 안전성 및 효과에 대해서 알아본 연구이다. 저용량 t-PA를 사용 후 관동맥 중재술을 시행한 병합 요법군에서 심도자실 도착 시 TIMI 2, 3 혈류를 전체 환자 중 61%에서 얻을 수 있어 일차적 관동맥 중재술만 시행한 군의 34%에 비해 더 높은 조기 개통율을 얻을 수 있다고 보고 했다.

급성 심근경색증시 사용한 혈전용해제는 혈전의 섬유소를 용해시키면서 혈소판이 노출되고 노출된 혈소판은 plasminogen activator-1을 활성화시켜 혈소판의 응집을 촉진하게 된다. 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제는 혈소판 응집의 마지막 단계를 차단하여 이런 역설적인 혈소판의 활성화와 응집을 효과적으로 억제할 수 있다.⁷⁻⁹⁾ SPEED 임상 연구³⁾에서는 급성 심근경색증에서 약물 단독 치료한 군에 비교하여 약물 요법과 관동맥 중재술을 병합하여 치료한 군에서 30일 심근경색증의 재발, 긴급 관상동맥 재개통술(urgent revascularization), 수혈의 빈도가 낮은 것으로 보고하였다. 관동맥 중재술 전에 투여한 약물 종류에 따른 비교 분석에서는, 즉 abciximab과 저용량 reteplase 병합 투여군, abciximab 단독 투여군, 일반 용량 reteplase 단독 투여군 사이를 비교한 결과 abciximab과 저용량 reteplase를 병합 투여한 군에서 가장 높은 60~65분 TIMI 3 혈류를 보이고 가장 낮은 교정 TIMI frame count를 보였다. 최근 급성 관동맥 증후군 환자를 대상으로 한 저자들의 연구¹⁸⁾에 의하면 스텐트 implantation시 tirofiban의 투여는 안전하게 실시되었고, 시술 후 표적병변 재관류술(target lesion revascularization) 및 관동맥 재협착의 발생을 감소시켰다.

많은 연구에서 급성 심근경색증 후 ST 분절 상승의 소실이 경색 관련 동맥의 개방을 의미하고 이것이 예후와 밀접한 연관이 있다고 하였으며³⁻⁶⁾ 따라서 ST 분절 상승의 소실은 심근 조직 재관류의 지표로 사용되고 있다.¹⁹⁾ 관동맥 중재술을 통하여 TIMI 3 혈류가 확보된 환자에서도 ST 분절의 하강이 늦어지거나 없는 경우에 해당 심근 조직의 관류가 저하되어 있거나 심실 기능이 완전히 회복되지 못하다고 하였으며²⁰⁾ 이는 미세 혈관 손상, 미세한 색전이나 재관류 손상으로 인한 것으로 생각된다.²¹⁾ 국내의 연구²²⁾에서는 급성 심근 경색 치료 후 조직 관류를 나타내는 ST 분절 상승의 소실은 일차적 관동맥 중재술보다 혈전 용해 요법에서 더 높았다고 하였다. 이와 같은 심근 조직 수준의 미세 혈관 개방을 확보하기 위해서 관동맥 중재술과 더불어 혈전 용해 요법의 병합 사용을 생각할 수 있다. de Lamos 등¹²⁾은 일반 용량의 혈전용해제를 투여한 환자군에서 보조 관동맥 중재술을 시행한 경우에는 유의한 ST절 상승의 소실을 관찰할 수

없는 반면에 abciximab과 저용량의 혈전용해제를 병합하여 투여한 군에서는 보조 관동맥 중재술 전후에 유의한 ST절 상승의 소실되는 것을 관찰할 수 있어 보조 관동맥 중재술로 심근의 미세 혈관으로의 관류를 개선시킬 수 있는 것으로 주장하였다. 본 연구에서는 tirofiban과 저용량 alteplase를 병합 투여한 군에서 보다 조기에 ST 상승 소실을 보였고 특히 ST 상승의 완전 소실을 의미하는 70% 이상의 ST 상승 소실이 있는 경우도 병합 투여군에서 유의하게 많았다. 따라서 급성 심근 경색증의 치료에 혈전용해제, 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제와 함께 관동맥 중재술을 사용하는 방법이 출혈 합병증에 큰 차이를 보이지 않는다면 좀 더 나은 치료 성적을 보일 것으로 생각된다.

최근의 많은 연구에서 일차적 관동맥 중재술이 혈전 용해 단독 요법보다 더 좋은 효과가 있음이 밝혀졌다.²³⁻²⁷⁾ 그러나 앞서 살펴본 혈전용해제와 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제의 장점을 이용하여 일차적 관동맥 중재술을 보완한다면 좀 더 효과적일 것으로 기대된다. 최근 발표된 Bavarian Reperfusion AlternatiVes Evaluation(BRAVE) 연구²⁸⁾에서 절반 용량의 reteplase와 abciximab 병합 요법 후, 즉시 관동맥 중재술을 시행한 경우와 abciximab만 사용 후 즉시 관동맥 중재술을 시행한 경우를 비교하였는데, TIMI 3 혈류가 병합 요법 군에서 높았으나 경색 범위에 있어서 차이가 없었고 출혈 합병증은 오히려 병합 요법 군에서 높다고 하였다. 따라서 이와 같은 혈전용해제나 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제를 사용한 후 조기에 관동맥 중재술을 시행하는 촉진 관동맥 중재술(facilitated PCI)의 효과, 안전성 및 정확한 적응증의 규명은 대규모 임상 연구를 통한 입증을 기다려야 할 것으로 생각된다. 현재 reteplase와 abciximab의 병합 요법 후 관동맥 중재술을 시행하는 경우, abciximab 단독 요법 후 관동맥 중재술을 시행하는 경우 등 두 가지 facilitated PCI와 관동맥 중재술 직전 abciximab을 사용하는 일차적 관동맥 중재술을 비교하는 Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events(FINESSE) 연구²⁹⁾가 진행 중이다. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy for Acute Myocardial Infarction(ASSENT)-4 연구는 급성 심근경색증 환자에서 tenecteplase를 사용한 후 일차적 관동맥 중재술을 하는 경우와 일차적 관동맥 중재술만 시행하는 경우를 비교하는 4,000명의 환자를 대상으로 한 국제 다기관 공동 연구로 현재 국내에서도 진행 중이다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 대상 환자의 수가 적어 비록 ST 분절 상승 소실, 관동맥 중재술 전 TIMI 혈류와 출혈 합병증에서 통계적으로 유의한 결과를 얻었지만 대규모 연구에 의해 보완되어야 할 것으로 생각되며 심전도의 측정이 관동맥 중재술 직후에 시행되어 관동맥 중재술이 ST 분절 하강에 미친 영향을 파악하기는 어려울 것으로 생각된다. 둘째, 30일 단기 임상 결과만을 관찰하였기 때문에 병합 투여

군에서 볼 수 있는 미세 혈관 개방에 의한 이득이 장기간 추적 관찰을 통해 입증되어야 할 것으로 생각되었다.

본 연구에서는 tirofiban만 단독 사용한 군과 tirofiban과 저용량 alteplase를 사용한 군에서 30일 임상 경과에서 차이를 보이지 않았다. 최근에 발표된 급성 관상동맥 증후군을 대상으로 하는 대규모 임상 연구³⁰⁾에서 중대한 출혈 합병증은 3.9%이며 이 중 ST 분절 상승 급성 심근경색증의 경우는 4.8%라고 하였으며 본 연구에서도 중대한 출혈 합병증은 두 군에서 유의한 차이 없이 이 연구와 비슷한 수준을 보였다. 관동맥 중재술 전 TIMI 2, 3 혈류는 병합 투여군에서 유의하게 높았고 초기의 ST 분절 상승 소실 역시 병합 투여군에서 유의하게 많아 장기간에 걸쳐 양호한 예후를 기대할 수 있다. 그러나 적은 수의 환자를 대상으로 한 단기간의 연구 결과를 모든 환자에게 적용시키기는 어려울 것으로 생각되며 또한 혈전 용해제와 혈소판 당단백 IIb/IIIa의 병합 사용이 경색 범위를 줄이지 못한다는 보고도 있어 본 연구 주제에 관하여 현재 진행되고 있는 대규모 연구의 결과를 기다려야 할 것으로 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

ST 분절 상승 급성 심근경색증 환자에서 초기에 tirofiban 단독 투여 후 관동맥 중재술을 시행한 군과 tirofiban과 저용량 alteplase 투여 후 관동맥 중재술을 시행한 군의 ST 분절 상승 소실, TIMI 혈류와 30일 임상 경과를 알아보고자 하였다.

방 법 :

2003년 10월부터 2004년 6월까지 ST 분절 상승 급성 심근경색증으로 성가톨릭병원을 내원한 환자 45명을 tirofiban 단독 투여 후 관동맥 중재술을 시행한 군(I군; n=23; 64±10세; 남자 15명)과 tirofiban과 40 mg의 alteplase를 병합 투여 후 관동맥 중재술을 시행한 군(II군; n=22; 59±11세, 남자 19명)으로 나누어 ST 분절 상승의 소실, 관동맥 조영술상의 특징, 출혈 합병증과 30일 임상 경과를 전향적으로 관찰하였다.

결 과 :

관상동맥 질환의 위험 인자, 심전도상 ST 분절 상승, 경색 관련 혈관, 관동맥 중재술까지 소요된 시간 등은 두 군간 차이가 없었다. I군 19예(82.6%), II군 18예(81.8%)에서 스텐트를 삽입하였다. 관동맥 중재술 전 TIMI 혈류는 I군은 TIMI 0,1 15예(65.2%), TIMI 2 4예(17.4%), TIMI 3 4예(17.4%)였고 II군은 TIMI 0,1 2예(9.1%), TIMI 2 13예(59.1%), TIMI 3 7예(31.8%)로 II군에서 TIMI 2, 3 혈류가 더 많았다(p=0.001). ST 분절 상승의 소실은 I군은 49.0±27.8%, II군은 66.6±27.2%였으며(p=0.045) ST 분절 상승 소실이 70% 이상인 경우는 I군 5예(23.8%), II군 13(65.0%)예로 II군

에서 초기의 ST 분절 상승 소실이 더 많았다(p=0.029). 입원 30일 MACE는 각 군에서 1예씩 있었다. 출혈성 합병증은 중대한 출혈이 II군에서 1예(5.0%) 있었고 경미한 출혈은 각 군에서 2예씩 있었다.

결 론 :

ST 분절 상승 급성 심근경색증시 tirofiban과 저용량 alteplase 병합 투여 후 시행하는 관동맥 중재술은 초기의 ST 분절 상승의 소실이 많았고 유의한 출혈성 합병증 및 MACE의 차이를 보이지 않았다.

중심 단어 : 심근경색증; 혈전 용해 요법; 관동맥 중재술; ST 분절 상승.

REFERENCES

- 1) Stone GW, Cox D, Garcia E, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 2001;104:636-41.
- 2) Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1909-13.
- 3) Hermann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, et al. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1489-96.
- 4) de Lamos JA, Antman EM, Giugliano RP, et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000;85:299-304.
- 5) de Lamos JA, Gibson CM, Antman EM, et al. Abciximab and early adjunctive percutaneous coronary intervention are associated with improved ST-segment resolution after thrombolysis: observation from the TIMI 14 trial. *Am Heart J* 2001;141:592-8.
- 6) van't Hof AW, Liem A, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:615-9.
- 7) Rasmanis G, Vesterqvist O, Green K, Edhag O, Henriksson P. Evidence of increased platelet activation after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992;68:374-6.
- 8) Moser M, Nordt T, Peter K, et al. Platelet function during and after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction with reteplase, alteplase, or streptokinase. *Circulation* 1999;100:1858-64.
- 9) Coulter SA, Cannon CP, Ault KA, et al. High levels of platelet inhibition with abciximab despite heightened platelet activation and aggregation during thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2690-5.
- 10) Antman EM, Guigliano RP, Gibson CM, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. *Circulation* 1999;99:2720-32.
- 11) Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2788-94.
- 12) de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: observation from the TIMI 14 trial.

Circulation 2000;101:239-43.

- 13) Antman EM, Gibson CM, de Lamos LA, et al. *Combination reperfusion therapy with abciximab and reduced dose reteplase: results from TIMI 14.* *Eur Heart J* 2000;21:1944-53.
- 14) Schröder R, Wegscheider K, Schroder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W. *Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens.* *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1657-64.
- 15) Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, et al. *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.
- 16) Gibson CM. *A union in reperfusion: the concept of facilitated percutaneous coronary intervention.* *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1497-9.
- 17) Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al. *A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction.* *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1954-62.
- 18) Yeom SM, Cho JH, Chae DL, et al. *Clinical effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker in patients with acute coronary syndrome underwent coronary stenting.* *Chonnam Med J* 2004;40:125-30.
- 19) Clemmensen P, Ohmann E, Sevilla DC, et al. *Change in standard electrocardiographic ST-segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction.* *Am J Cardiol* 1990;66: 1407-11.
- 20) Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, de Raedt H, Vrints CJ. *Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome.* *Circulation* 1999;99:1972-7.
- 21) Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. *The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog.* *J Clin Invest* 1974; 54:1496-508.
- 22) Kim BK, Kim YD, Chung JH, et al. *Comparison of tissue perfusion measured by ST segment resolution between thrombolysis and primary stenting in acute ST elevation myocardial infarction.* *Korean Circ J* 2002;32:581-7.
- 23) Keeley EC, Boura JA, Grines CL. *Primary angioplasty intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials.* *Lancet* 2003;361:13-20.
- 24) Moon JC, Kalra PR, Coats AJ. *DANAMI-2: is primary angioplasty superior to thrombolysis in acute MI when the patient has to be transferred to an invasive center?* *Int J Cardiol* 2002;85:199-201.
- 25) Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. *Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2.* *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
- 26) Smith D. *Primary angioplasty should be first line treatment for acute myocardial infarction: FOR.* *BMJ* 2004;328:1254-6.
- 27) Grzybowski M, Clements EA, Parsons L, et al. *Mortality benefit of immediate revascularization of acute ST-elevation myocardial infarction in patients with contraindications to thrombolytic therapy.* *JAMA* 2003;290:1891-8.
- 28) Kastrati A, Mehilli J, Schlöterbeck K, et al. *Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial.* *JAMA* 2004;291:947-54.
- 29) Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, et al. *Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention.* *Am Heart J* 2004;147:E16.
- 30) Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. *Predictors of major bleeding in acute coronary syndrome.* *Eur Heart J* 2003;24:1815-23.