

급성 심근경색증 환자의 고위험 관상동맥 중재술 시에 Abciximab(ReoPro®)과 Dalteparin 병합요법의 임상 효과

광주보훈병원,¹ 전남대학병원 심장센터, 전남대학교 의과대학연구소²

황선호¹ · 정명호² · 김 원² · 홍영준² · 박형욱² · 손일석² · 김계훈² ·
김주한² · 안영근² · 조정관² · 김한균¹ · 김 완¹ · 박종춘² · 강정채²

The Clinical Effects of Abciximab Combined with Dalteparin for High-Risk Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction

Sun Ho Hwang, MD¹, Myung Ho Jeong, MD², Weon Kim, MD², Young Joon Hong, MD²,
Hyung Wook Park, MD², Il Seok Sohn, MD², Kye Hun Kim, MD², Ju Han Kim, MD²,
Young Keun Ahn, MD², Jeong Gwan Cho, MD², Han Gyun Kim, MD¹,
Wan Kim, MD¹, Jong Chun Park, MD² and Jung Chae Kang, MD²

¹Gwangju Veterans Hospital, Gwangju and ²The Heart Center of Chonnam National University Hospital,
Chonnam National University Research Institute of Medical Sciences, Gwangju, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The therapeutic efficacy of combined platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker with low molecular weight heparin (LMWH) is unknown for patients with acute myocardial infarction (AMI) and who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). **Subjects and Methods :** A total of 140 patients with AMI and who underwent high-risk PCI was divided into two groups: UFH (group I: 70 patients, 58.7 ± 10.5 years of age), and dalteparin (group II: 70 patients, 59.6 ± 9.8 years of age). The major adverse cardiac events (MACE) during hospitalization and during the 4 years after PCI were evaluated. **Results :** The baseline clinical characteristics and angiographic characteristics were not different between the two groups. There were 62.9% totally occluded lesions with thrombus in both groups. Procedural success was achieved for 91.4% of the group I patients and for 90.0% of the group II patients. Any bleeding and hemorrhagic events were not different between the two groups. No significant intracranial bleeding was observed in both groups. The number of in-hospital MACEs was 7 (10.0%) in group I and 4 (5.7%) in group II. Four-year clinical follow-up was performed for 97% of the patients. As a result of the MACEs during the 4 years after PCI, death occurred in 6 (8.6%) patients in group I and in 7 (10.0%) patients in group II. Myocardial infarction occurred in 4 (5.7%) and 4 (5.7%) patients, respectively, target vessel revascularizations were done in 23 (32.9%) and 16 (22.9%) patients, respectively, and coronary artery bypass surgery was done in 3 (4.3%) and 1 (1.4%) patients, respectively. Overall, MACEs occurred in 33 (47.1%) patients of group I and in 26 (35.1%) patients of group II during the 4-year clinical follow-up ($p=0.23$). **Conclusion :** The long-term clinical outcome of dalteparin combined with abciximab is comparable with that of UFH plus abciximab for the high risk patients with AMI who receive PCI. (Korean Circulation J 2006;36:184-191)

KEY WORDS : Myocardial infarction ; Heparin ; Platelets ; Prognosis.

논문접수일 : 2005년 11월 14일

수정논문접수일 : 2006년 1월 11일

심사완료일 : 2006년 1월 31일

교신저자 : 정명호, 501-757 광주광역시 동구 학동 8번지 전남대학병원 심장센터, 전남대학교 의과대학연구소

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

서론

급성 심근경색증(acute myocardial infarction: AMI) 환자의 치료에서 기존의 aspirin 및 unfractionated heparin (UFH) 주입 치료는 확립된 치료로서 지금도 많은 병원에서 시행되고 있다.¹⁾ 그렇지만, UFH의 예측 불가능한 항응고 반응²⁾ 및 내인성 혈소판 활성화 및 응집반응,³⁾⁴⁾ 약물 중단 후 반동반응에 의한 임상 사고 등⁵⁾ 때문에 문제가 되어 왔다. 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin: LMWH)은 factor Xa에의 높은 친화성으로 인해 예측 가능한 항응고작용과 활성화된 혈소판에 대한 저항성, heparin에 의한 혈소판 저항성의 감소 등의 장점으로 점차 그 사용이 증가되고 있다.³⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾

경피적 관상동맥 중재술(percutaneous coronary intervention: PCI)을 시행하는 동안에 LMWH의 효과와 안전성에 대한 연구는 많지 않지만, 일부의 연구는 LMWH이 내인성 혈소판 활성화 및 응집이 없으며, 그 임상적 결과의 우수성 때문에 UFH보다 다소 우월한 것으로 보고하고 있다.⁸⁻¹¹⁾ 또한, 항응고 작용이 LMWH이 UFH 보다 더 빠른 효과가 있고 안정적이라 알려져 있다. 그 이유는 주로 우수한 bioavailability 때문이지만, 그 이외에도 비특이적 단백질 결합의 감소, 혈소판 인자 4에 의한 중화의 민감도 감소, von Willebrand 인자 방출의 용이한 조절 등이 원인이다.¹⁾³⁾⁴⁾¹²⁾¹³⁾

혈소판 당단백질 IIb/IIIa 수용체 차단제의 하나인 abciximab은 혈소판 응집의 최종 단계를 차단하는 강력한 혈소판 응집 억제제로서, 혈전내재 병변 등의 고위험군 PCI의 결과를 향상시키고 단기 및 장기 사망률 감소 등 주요 심장사건 감소에 효과적인 것으로 여러 대규모 연구를 통해 밝혀져 PCI시 그 사용이 보편화되었다.¹⁴⁾¹⁵⁾

LMWH 중 enoxaparin은 불안정형 협심증 환자나 심근경색증 환자의 치료에서 UFH 보다 우월한 효과를 보인다고 알려져 있다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 그러나, PCI를 시행할 때 항응고 치료에 대한 LMWH의 용법에 대해서는 명확하지 않다. 현재까지는 ESSENCE 연구 및 TIMI-11 연구를 바탕으로 enoxaparin을 투여하던 환자에서 UFH로 전환하여 사용하는 용법에 대해서 guideline으로 정해져 있는 정도이다.⁸⁾¹⁶⁻¹⁹⁾ 또한 AMI 환자에서 적극적인 중재술을 시행할 때 다른 LMWH에 대한 연구는 FRISC II 연구²⁰⁾ 이외에 거의 없는 실정이다.

최근 급성 관상동맥 증후군(acute coronary syndrome: ACS) 환자에서 abciximab과 dalteparin을 이용하여 병합치료의 안정성과 유효성에 대해 연구한 소규모 연구가 있었다.²¹⁾²²⁾ 이 연구결과는 UFH 병합 치료와 비교하여 안전하고 유효하였다고 하였다. 그러나 혈전을 내재한 고위험군 AMI 환자의 PCI 시에 abciximab과 dalteparin 병합요법의 안전성 및 유효성을 평가하고, 장기간의 효과에 대해 분석한 연구는 거의 없는 실정이다.

본 연구는 혈전 내재병변을 동반한 AMI 환자의 고위험 관상동맥 중재술 시에 abciximab과 dalteparin 병합치료의 장기 임상효과와 안전성을 abciximab과 UFH 병합치료와 비교하여 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

1999년 3월부터 2001년 2월까지 PCI를 시술 받았던 AMI 환자 중 혈전내재 고위험 군으로 간주되어 abciximab을 사용하면서 PCI를 시행한 140명을 UFH과 abciximab을 투여한 환자를 I군(70명, 연령 58.7±10.5세), dalteparin과 abciximab을 투여한 환자를 II군(70명, 연령 59.6±9.8세)으로 분류하여 비교, 분석하였다.

고위험 PCI

고위험 PCI는 EPIC 연구¹⁴⁾와 ACC/AHA(American College of Cardiology/American Heart Association) Guideline에서 적용한 기준을 참고하여 일차적 혹은 구제적 관상동맥 중재술을 필요로 하는 AMI 환자 중 관상동맥 조영술에서 혈전에 의한 완전폐쇄를 보이거나, 혈전을 내재하여 시술 후 급성 폐쇄증이 예측되는 환자에서 PCI를 시행하는 경우로 정의하였고, 이 중 abciximab을 사용하면서 PCI를 시행하였던 환자를 대상으로 하였다. Abciximab의 일반적 부작용 중인 출혈성 소인이 있거나, 6주 이내 대수술을 시행하였거나, 2년 내 뇌혈관사고가 있었던 경우는 제외하였다.

방 법

모든 환자는 경구용 aspirin(100 내지 200 mg)과 ticlopidine(500 mg)을 시술 전부터 복용하여 aspirin은 지속적으로, ticlopidine은 시술 후 1개월간 복용하였다. Aspirin은 응급실 도착 즉시 300 mg을 경구로 씹어서 투여하고 이후 매일 200 mg을 경구 투여하였다.

Heparin은 5,000U를 정주하고 이후 시간당 1,000U를 지속적으로 정주하여 activated partial thromboplastin time (aPTT)를 정상치의 2.0 내지 2.5배로 유지하도록 하였으며, PCI 직전 activated clotting time(ACT)을 250~300 sec를 유지하도록 추가 정주하였다. Dalteparin은 최초 120 IU/kg, 최대 10,000 IU를 혈관주사하고, 최초 투여 후 8시간 이내 PCI를 시행하는 경우는 추가로 40 IU/kg, 8시간이 지나 PCI를 시행하는 경우에는 60 IU/kg을 혈관 내에 주사하였다.

연구에 사용되었던 abciximab은 혈소판 당단백질 IIb/IIIa 수용체를 직접 차단하는 chimeric 단클론성 항체 Fab fragment(c7E3 Fab)로서 한국 릴리(Centocor BV, Leiden, Netherlands)의 제품을 사용하였다. 관상동맥 조영술에서 고위험군으로 평가되면 체중 kg당 0.25 mg을 정주하고, PCI

를 시행하였으며, 이후 분당 10 μ g을 12시간동안 지속적으로 정주하였다.

혈관 도초는 dalteparin의 주입이 끝난 후 적어도 6시간 이상 혹은 heparin 주입을 5시간 이상 금지한 후 지혈에 성공하기 위해 aPTT가 100초 이하로 될 때까지 유지하였다. 혈관 도초 제거 후에는 20분 이상 숙련된 시술자에 의해 압박 지혈하였고 이후 6시간 동안 절대적 침상 안정을 유도하였다.

약물 투입 전과 1시간, 24시간 후, 그 후 하루에 1회씩 혈액검사를 시행하여 혈구변화와 기타 검사결과를 추적하였다. 관상동맥 조영술은 처음 관상동맥 중재술시 및 6개월 전후로 시행하였으며, 관상동맥의 유의한 협착은 주 관상동맥이나 주 분지의 내경이 50% 이상 협착된 경우로 정의하였고, 확립된 방법으로 시행하였다. 혈관내경의 분석은 가장 심한 협착을 보여주는 투사면에서 확장기말 영상을 선택, 확대하여 시술 전, 후로 각각 Phillips H5000 혹은 Allura DCI program을 이용하여 측정하였다. 성공적인 관상동맥

중재술의 정의는 사망, 급성 심근경색증, 긴급 경피적 재관류술, 긴급 외과적 우회술 등 합병증 없이 잔여 협착이 30% 미만이며 Thrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI) 혈류등급 III 이상인 경우로 정의하였다.

출혈성 합병증은 TIMI Study Group의 합병증 분류에 의거하여, 대출혈과 소출혈 등으로 분류하였다. 대출혈은 뇌출혈, 4 g/L 이상의 헤모글로빈 감소, 3 pint이상의 수혈을 한 경우 등으로 하였다. 소출혈은 4 g/L 미만의 헤모글로빈 감소, 3 pint미만의 수혈을 요하는 출혈로 하였다. 혈소판 저하증은 10만/uL이하로 하였다.

대상 환자는 내원 시 작성된 의무기록지 및 관상동맥 조영술 소견을 후향적으로 분석하였고 임상추적은 연구 시까지 외래 관찰이 가능했던 환자는 외래 의무기록지를 이용하였으며, 그렇지 않은 환자는 전화면담으로 실시하였다. 관상동맥질환의 위험인자로서 고혈압($>140/90$ mmHg), 고지혈증(총 콜레스테롤 >220 mg/dL), 흡연 등의 유무를 입원 후 병력, 이학적 검사 및 검사실 소견으로 조사하였다.

Table 1. Baseline clinical characteristics

	Group I (n=70)	Group II (n=70)	p
Age (years)	58.7 \pm 10.5	59.6 \pm 9.8	0.60
Male (%)	55 (78.6)	55 (78.6)	1.0
Risk Factor (%)			
Hypertension	22 (31.4)	30 (42.9)	0.22
Diabetes mellitus	17 (24.3)	26 (37.1)	0.14
Hyperlipidemia	15 (21.4)	18 (25.7)	0.69
Smoking	43 (61.4)	40 (57.1)	0.73
Previous history (%)			
Non-hemorrhagic stroke	4 (5.7)	7 (10.0)	0.53
Peripheral vascular disease	0 (0)	2 (2.9)	0.49
Thrombolytic therapy (%)	13 (18.6)	12 (17.4)	0.63
Echocardiography (%)			
LVEF	45.6 \pm 10.0	45.5 \pm 10.8	0.96
40%<LVEF	13 (18.6)	14 (20.0)	0.35
LVEDD	53.4 \pm 6.5	52.1 \pm 7.7	0.33
LVESD	38.0 \pm 7.6	38.2 \pm 8.1	0.91
Fibrinogen (mg/dL)	280.1 \pm 84.4	292.9 \pm 74.3	0.44
C-reactive protein (mg/dL)	3.9 \pm 5.4	4.8 \pm 5.3	0.32
Previous coronary procedure (%)			
PCI	7 (10.0)	6 (8.6)	1.0
CABG	1 (1.4)	2 (2.9)	1.0
Medication (%)			
Statins	43 (61.4)	43 (61.4)	1.0
β -blockers	58 (82.8)	55 (78.5)	0.27
ACE inhibitors	45 (64.2)	47 (67.1)	0.57
ARBs	14 (20.0)	12 (17.1)	0.51
Diuretics	16 (22.8)	19 (27.1)	0.72
Aldatone	12 (17.1)	15 (21.4)	0.38

PCI: percutaneous coronary intervention, CABG: coronary artery bypass graft, LVEF: left ventricular ejection fraction, LVEDD: left ventricular end-diastolic dimension, LVESD: left ventricular end-systolic dimension, ACE: angiotensin converting enzyme, ARB: angiotensin-II type I receptor bloker

연구의 일차 종결점은 병원 내에서 사망, 급성 심근경색증, 급성 허혈에 의한 긴급 관상동맥 우회술(coronary artery bypass graft surgery: CABG)이나 재 관상동맥 중재술을 시행한 경우로 하였으며, 임상경과 중 사망, AMI, 표적 혈관 재관류술(target vessel revascularization rate: TVR) 시행 등을 평가하여 전체 치료기간 중 발생하는 주요 심장 사건(major adverse cardiac event: MACE)을 이차 종결점으로 하였다.

Table 2. Coronary angiographic characteristics

	Group I (n=70)	Group II (n=70)	p
Involved vessel number (%)			0.08
1 vessel	46 (65.7)	44 (62.9)	
2 vessel	15 (21.4)	23 (32.9)	
3 vessel	9 (12.9)	3 (4.3)	
Target artery (%)			0.16
LAD	22 (31.4)	29 (41.4)	
LCX	5 (7.1)	9 (12.9)	
RCA	43 (61.4)	32 (45.7)	
ACC/AHA classification (%)			0.08
B1	16 (22.9)	28 (40.0)	
B2	27 (38.6)	23 (32.9)	
C	27 (38.6)	19 (27.1)	
TIMI flow (%) before PCI			0.53
TIMI 0	44 (62.9)	44 (62.9)	
TIMI 1	5 (7.1)	9 (12.9)	
TIMI 2	14 (20.0)	9 (12.9)	
TIMI 3	7 (10.0)	8 (11.4)	
Stent implantation (%)	40 (57.1)	50 (71.4)	0.11
Procedural success rate (%)	64 (91.4)	63 (90.0)	1.00

LAD: left anterior descending coronary artery, LCX: left circumflex Artery, RCA: right coronary artery, ACC/AHA: American College of cardiology/American Heart Association, TIMI: thrombolysis In Myocardial Infarction, PCI: percutaneous coronary intervention

Table 3. Bleeding and hematologic complications

	Group I (n=70)	Group II (n=70)	p
Major bleeding (%)	0 (0)	2 (2.9)	0.49
Minor bleeding (%)	3 (4.3)	0 (0)	0.24
Total bleeding event (%)	12 (17.1)	4 (5.7)	0.06
Bleeding site (%)			
Vascular access site hematoma (<5 cm)	6 (8.6)	1 (1.4)	0.11
Vascular access site hematoma (>5 cm)	1 (1.4)	0 (0)	1.0
Gingival bleeding	2 (2.9)	0 (0)	0.49
Gastrointestinal bleeding	2 (2.9)	1 (1.4)	1.0
Urinary bleeding	1 (1.4)	2 (2.9)	1.0
Thrombocytopenia (%)	2 (2.9)	0 (0)	0.49
PRC transfusion (%)	2 (2.9)	2 (2.9)	1.0
Platelet transfusion (%)	1 (1.4)	0 (0)	1.0
Intracranial bleeding (%)	0 (0)	0 (0)	1.0

PRC: packed red blood cell

통계방법

모든 결과는 평균±표준편차로 나타내었고, 통계처리는 SPSS for Windows 10.0을 이용하였다. 대상비교는 Unpaired sample t-test와 Chi-square analysis를 시행하였고, MACE-free 생존분석은 Kaplan-Meier 생존 곡선을 이용하였다. 모든 자료는 p가 0.05 미만일 때 유의하다고 판정하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특징

성별과 평균 연령은 양군 간의 차이가 없었다. 관상동맥 질환의 위험인자, 과거력, 혈전용해제 사용 빈도 등에서 양군 간의 유의한 차이는 없었다. 염증반응인자는 양군 간의 차이가 없었으며, 심초음파 검사 결과 좌심실 구혈률, 확장기 말 내경 등에서도 양군간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

관상동맥 중재술 소견

병변 혈관 수는 단일혈관이 I군 46명(65.7%) II군 44명(62.9%)으로 가장 많았고, 양군 간의 차이는 없었다. 목표 혈관 및 혈관 복잡도에서 양군 간의 차이는 없었다. 시술 전 TIMI 혈류는 TIMI 0는 I군이 44명(62.9%) II군이 44명(62.9%), TIMI 1은 I군이 5명(7.1%) II군이 9명(12.9%), TIMI 2는 I군이 14명(20.0%) II군이 9명(12.9%), TIMI 3는 I군이 7명(10.0%) II군이 8명(11.4%)으로 양군간 차이는 없었다. 스텐트 시술은 I군 40명(57.1%), II군 50명(71.4%)에서 시행하였고, PCI 성공률은 I군 91.4%, II군 90.0%였다(Table 2).

출혈성 합병증

출혈성 합병증 중 대출혈은 II군에서만 2명(2.9%)에서 발생하였다. 1예는 기존의 방광암이 재발하면서 발생한 출혈로

Table 4. Major adverse cardiac events during hospitalization

	Group I (n=70)	Group II (n=70)	p
Total MACE in the hospital (%)	7 (10.0)	4 (5.7)	0.53
Cardiac death (%)	1 (1.4)	2 (2.7)	1.0
Acute myocardial infarction (%)	2 (2.9)	1 (1.4)	1.0
Emergent revascularization (%)	2 (2.9)	0 (0)	1.0
Emergent coronary artery bypass surgery (%)	2 (2.9)	1 (1.4)	

MACE: major adverse cardiac events

Table 5. Major adverse cardiac events during 4-year clinical follow-up

	Group I (n=70)	Group II (n=70)	p
Total MACE (%)	33 (47.1)	26 (35.1)	0.23
Any death	6 (8.6)	7 (10.0)	1.0
Cardiac death	5 (7.1)	4 (5.7)	1.0
AMI	4 (5.7)	4 (5.7)	1.0
TVR	23 (32.9)	16 (22.9)	0.25
CABG	3 (4.3)	1 (1.4)	0.62
Stroke	0 (0)	1 (1.4)	1.0

AMI: acute myocardial infarction, TVR: target vessel revascularization, CABG: coronary artery bypass surgery, MACE: major adverse cardiac events

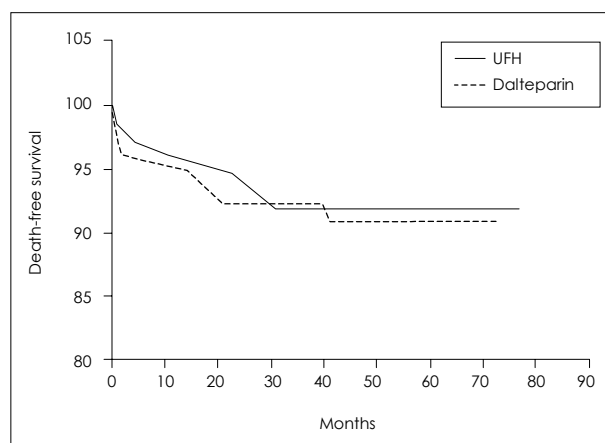
7 pint의 수혈을 하였고, 1예에서는 위궤양 출혈로 7 pint의 수혈을 한 후 호전되었다. 뇌출혈은 양 군 모두 없었다. 소출혈은 I군에서만 3명(4.3%)에서 발생하였으나 차이가 없었다. 3예 모두 소염진통제로 인한 위, 십이지장 궤양으로 인한 출혈로 2 pint의 수혈을 받고 호전되었다. 혈소판 감소증은 I군에서만 2명에서 발생하였으나 유의하지 않았다. 전체 출혈성 합병증은 I군 12명(17.1%), II군 4명(5.7%)으로 II군에서 적었지만, 통계학적으로 유의하지 않았다($p=0.06$) (Table 3).

단기 주요 심장사건

병원 내 및 7일째까지 주요 심장사건은 응급 혈관재관류술이 I군에서만 2명(2.9%), 응급 CABG는 I군 2명(2.9%), II군 1명(1.4%), AMI는 I군 2명(2.9%), II군 1명(1.4%), 사망은 I군 1명(1.4%) II군 2명(2.7%)이었다. CABG는 3명 모두 목표혈관의 경피적 재관류술의 실패가 원인이었고, 성공적으로 수술이 시행되었다. 병원 내 및 7일째까지 전체 MACE는 I군 7명(10.0%), II군 4명(5.7%)으로 II군에서 낮았으나 유의한 차이는 없었다(Table 4).

장기 주요 심장사건

양 군 모두 68명(97.1%)의 환자에서 임상 추적관찰이 이루어졌다. 4년간의 임상 추적관찰 기간 동안 MACE의 발생은 사망이 I군에서 6명(8.6%) II군에서 7명(10.0%), AMI가 I군에서 4명(5.7%) II군에서 4명(5.7%), TVR이 I군에서 23명(32.9%) II군에서 16명(22.9%)이 발생하였으나 각각 유

**Fig. 1.** Kaplan-Meier death-free survival curve showed no significant differences between the patients treated abciximab combined with dalteparin or unfractionated heparin (UFH).

의한 차이는 없었다. 사망은 심인성 사망이 I군에서 5명(7.1%) II군에서 4명(5.7%)이 있었고, 비심인성 사망이 I군에서 1명, II군에서 2명이 있었고, 1명은 사인을 알 수 없었다. 전체 추적 관찰기간 중 전체 MACE는 I군 33명(47.1%) II군 26명(35.1%)으로서 II군에서 낮은 경향이었으나 유의한 차이는 없었다($p=0.23$) (Table 4). 생존분석에서도 양 군 간의 차이는 없었다(Fig. 1).

고 찰

본 연구에서 가장 중요한 요점은 기존의 확립된 enoxaparin 이외에 dalteparin의 경우도 고위험 AMI 환자의 PCI시에 효과적이고 안전하게 사용될 수 있었으며, abciximab과의 병합요법에서도 UFH에 비해 유의한 출혈성 부작용 없이 안전하고 효과적으로 사용될 수 있음을 보여준 것이다. 특히, 뇌출혈 등의 유의한 부작용을 비롯하여 통계학적 유의성은 없었지만 상대적으로 출혈성 부작용의 발생을 감소시킬 수 있었으며, 병원 내 MACE 면에서도 동등한 효과를 보임을 알 수 있었다.

급성 관동맥 증후군(acute coronary syndrome: ACS) 환자의 치료에서 UFH는 1982년 불안전형 협심증의 급성기 치료에 정맥 내 heparin 주입을 도입한 이후 여러 연구들에 의해 그 효과가 입증되었다.¹⁾ 하지만, UFH이 가지는 응고 시간의 잦은 측정 및 지속적인 혈관 내 주입 등의 단점과 기존의 UFH에 비해 간편하면서 효과는 더 우수한 LMWH의 등장으로 그 사용이 점차 제한되어가고 있다. LMWH는 혈중 heparin 농도를 모니터링을 시행할 필요가 없고 생체 이용율을 예측하기가 비교적 용이하여, ACS 환자의 치료 및 PCI시에 사용되고 있다.²⁻⁵⁾ PCI를 시행하는 동안에 LMWH의 효과와 안전성에 대한 연구는 많지 않지만, 현재까지 연구는 LMWH이 임상적 결과가 UFH보다 다소 우월한 것으로 보고하고 있다.⁸⁻¹¹⁾ 그렇지만, 전술한 바와 같이 PCI시

에는 강력한 항응고작용의 정확한 측정이 요구되며, activated clotting time(ACT) 측정을 통해 간편하게 항응고 상태를 반영할 수 있기 때문에, 아직도 많은 심도자실에서 그 사용이 상당히 제한적이며, 이에 대한 정확한 치료지침도 없는 실정이다.

ACS 환자에서 dalteparin의 효과에 대한 연구는 FRISC, FRIC, ESSENCE 연구 등이 있다. FRISC 연구²³⁾에서는 dalteparin이 사망, AMI 등의 MACE를 48% 감소시켰으나, FRIC 연구²⁴⁾에서는 1,500명의 환자에서 dalteparin이 UFH에 비해 효과나 부작용 측면에서 우월한 점이 없었다. 반면에 ESSENCE 연구¹⁶⁾에서는 비Q파 MI 환자에서 MACE의 유의한 감소를 보였고, 1년 추적결과에서도 협심증의 재발을 감소시킬 수 있었다. 홍 등²⁵⁾의 연구에서도 PCI를 수행한 불안정형 협심증 환자의 재협착률이 UFH에 비해 dalteparin 군에서 유의하게 낮음을 보고하였다.

혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제는 혈소판 응집의 마지막 단계를 차단하는 현재까지 알려진 가장 강력한 혈소판 응집억제제이다. 이 중 abciximab은 인간 쥐 단일항체 구조물(human mouse monoclonal antibody fragment, ReoPro, c7E3Fab)이며 분자량이 48 kDalton으로서 다른 혈소판 당단백 차단제보다 크며, 혈소판 억제효과가 빠른 반면, 수용체와의 결합력이 강하여 8일에서 15일까지 지속되는 장점이 있다.²⁶⁾ 또, 저분자량의 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제와 달리 평활근 세포, 내피세포, 혈소판 등에 존재하는 vitronectin 수용체에 친화력을 갖는데 이러한 vitronectin 수용체의 차단은 급성 혈관 손상 후에 평활근 세포의 이동과 증식을 억제하여 재협착을 예방할 수 있는 것으로 보고되고 있다.²⁶⁾

현재까지의 연구에 의하면 ACS 및 AMI 환자에서 표준 아스피린과 UFH 치료에 혈소판 당단백 IIb/IIIa 차단제를 추가 사용하는 것의 장기 예후에 대한 장점은 잘 알려져 있으나, dalteparin 등의 LMWH 등과의 병합요법에 대한 경우의 안전성과 예후에 대한 연구는 많지 않지만 대체적으로 양호한 결과를 보이는 것으로 알려져 있다. ACS 환자를 대상으로 dalteparin 및 tirofiban의 효과를 관찰한 이전의 본 교실의 연구에서도 tirofiban과 dalteparin의 병합요법은 dalteparin, UFH 등의 단독요법에 비해 MACE를 유의하게 감소시켰음을 보고한바 있다.²⁷⁾

그러나 PCI를 시행하는 경우에서 abciximab과 dalteparin의 병합요법에 대한 연구는 거의 없는데, Kereiakes 등²²⁾의 연구에서는 dalteparin에 abciximab을 추가하였을 때 임상적 이득이 있었다고 보고하였지만 급성 ST절 상승 심근경색증 환자를 제외한 불안정형 협심증과 비Q파 MI 환자만을 대상으로 한 한계가 있다. 그 외, PCI 동안에 abciximab과 enoxaparin 병합요법의 안정성을 검사한 open label NICE 4 연구²⁸⁾과 tirofiban과 enoxaparin 병합요법을 UFH 병합요법과 비교한 ACUTE-II 연구²⁹⁾가 있으며, 이러한 연구 결

과 LMWH 병합요법이 출혈성 합병증이 더 적은 것으로 알려졌다. 그렇지만, 본 연구에서는 병원 내 MACE 및 출혈성 합병증 분석에서 다소 우수한 결과를 보였지만, 통계학적 유의성은 없어서 동등한 결과를 나타내었다고 볼 수 있다. 이것의 원인은 본 연구에 포함된 환자가 다른 연구에 비해 상대적으로 고위험 환자들이 많았으며, 충분히 LMWH의 효과를 볼 수 있을 만큼 시간적 여유가 없이 PCI가 시술되었다는 점과 UFH군에서도 일차적 PCI를 수행한 환자가 dalteparin군만큼 많아 그 효과가 상쇄되었을 가능성도 생각해볼 수 있다. 이것은 ASTEMI 환자를 대상으로 혈소판 당단백 IIb/IIIa 차단제와 LMWH를 같이 사용한 군과 UFH를 같이 사용한 군에서 출혈성 합병증과 AMI의 재발률, 병원 내 사망률이 거의 비슷하였던 NRMI-3 자료의 분석 결과와도 일치한다.³⁰⁾ 본 연구는 PCI를 시행하는 혈전내재 고위험군 AMI 환자에서 abciximab과 dalteparin의 병합요법이 표준 UFH 병합요법에 비해 안전하고 효과적임을 알아보는 연구이었고, 결과적으로 적어도 안전성과 임상적 이득이 동등함을 보여주었다. 이것은 ASTEMI 환자 등의 고위험군 환자의 PCI 치료에서도 abciximab과 LMWH의 병합치료가 안전한 또 다른 치료전략이 될 수 있음을 보여준다 하겠다. 즉, PCI시 고위험군 AMI 환자에서 abciximab과 dalteparin 병합요법의 단기적인 효과 및 장기적 안전성은 아직 확립되지 않은 상황에서 4년간의 장기간 추적관찰 결과 abciximab과 dalteparin 사용이 MACE의 발생 빈도와 출혈성 합병증을 증가시키지 않아 장기간 안전성과 효과를 확인할 수 있었다.

본 연구의 제한점으로는 전향적, 무작위, 이중맹검 연구가 아니라는 점이며, factor Xa 및 혈소판 활성화 등을 시간적인 흐름에 따라 정량적인 측정을 시행하지 못하였다는 점 등이다.

요 약

배경 및 목적 :

급성 심근경색증(acute myocardial infarction: AMI) 환자의 경피적 관상동맥 중재술(percutaneous coronary intervention: PCI)시에 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제와 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin: LMWH)의 병합치료의 임상 효과에 대한 연구는 거의 없다. 이 연구의 목적은 AMI 환자에서 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제인 abciximab(ReoPro®)과 LMWH인 dalteparin의 병합요법에 대한 장, 단기 임상 효과를 알아보고자 하였다.

방 법 :

AMI로 내원한 환자 중 혈전내재 고위험 군으로 간주되어 abciximab을 사용하면서 PCI를 시행한 ACS 환자 140명 중 미분획 헤파린(unfractionated heparin: UFH)과 abciximab을 투여한 환자를 I군(70예, 연령 58.7±10.5세), dalteparin

과 abciximab을 투여한 환자를 II군(70예, 연령 59.6 ± 9.8 세)으로 분류하였다. 입원 중 혹은 7일째와 PCI 4년 후 주요 심장사건(major adverse cardiac event: MACE)을 비교하였다.

결 과

성별과 평균 연령, 관상동맥질환의 위험인자에는 양 군간 차이가 없었다. 염증반응 표지자 및 심초음파 검사결과에서 양 군간 차이는 없었다. 병변 혈관 수는 단일혈관이 I군 46명(65.7%) II군 44명(62.9%), 두혈관 I군 15명(21.4%) II군 23명(32.9%), 세혈관 I군 9명(12.9%) II군 3명(4.3%)으로서 양 군간 차이는 없었다. 시술성공률은 I군 91.4%, II군 90.0%였다. 출혈성 합병증 중 대출혈은 II군에서만 2명(2.7%)에서 발생하였고, 소출혈은 I군에서만 3명(4.3%)이 발생하였으나 차이가 없었다. 병원 내 MACE는 I군 7명(10.0%), II군 4명(5.7%)으로서 II군에서 낮았으나 유의하지 않았다($p=0.53$). PCI 시행 후 48개월간의 MACE는 사망은 I군 6명(8.6%), II군 7명(10.0%), AMI 발생은 I군 4명(5.7%) II군 4명(5.7%), 목표혈관 재관류술(target vessel revascularization: TVR) 시행은 I군 23명(32.9%) II군 16명(22.9%)으로 양 군 간에 차이는 없었다. 전체 MACE는 I군 33명(47.1%) II군 26명(35.1%)로서 II군에서 낮았으나 유의하지 않았다.

결 론 :

AMI 환자의 고위험 PCI에서 abciximab과 dalteparin 병합요법은 기존의 UFH에 비교하여 장단기적으로 동등한 효과를 보였으며 비교적 안전하였다.

중심 단어 : 심근경색증; 헤파린; 혈소판; 예후.

REFERENCES

- 1) Théoux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319:1105-11.
- 2) Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction: Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation* 1996; 94:911-21.
- 3) Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79:1-17.
- 4) Melandri G, Semprini F, Cervi V, et al. Comparison of efficacy of low molecular weight heparin (parnaparin) with that of unfractionated heparin in the presence of activated platelets in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1993; 72:450-4.
- 5) Théoux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327:141-5.
- 6) Samama MM, Bara L, Gerotziakas GT. Mechanisms for the antithrombotic activity in man of low molecular weight heparins (LMWHs). *Haemostasis* 1994; 24: 105-17.
- 7) Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-5.
- 8) Montalescot G, Cohen M. Low molecular weight heparins in the cardiac catheterization laboratory. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 7:319-23.
- 9) Xiao Z, Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with low molecular weight heparin and with direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998; 97:251-6.
- 10) Kim DK, Chung NS, Jang YS, et al. Assessment of the anti-Xa activities of low molecular weight heparins in patients with acute coronary syndrome. *Korean Circ J* 2000; 30: 271-8.
- 11) Rabah MM, Premmereur J, Graham M, et al. Usefulness of intravenous enoxaparin for percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 84:1391-5.
- 12) The TIMI 11A Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina patients: results of TIMI 11A. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1474-82.
- 13) Montalescot G, Collet JP, Lison L, et al. Effects of various anti-coagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:110-4.
- 14) EPIC (Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications) 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.
- 15) CAPTURE (C7E3 Fab AntiPlatelet Therapy in Unstable Refractory angina) Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 1997; 349:1429-35.
- 16) Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison between low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
- 17) Antman EM, McCabe C, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100:1593-601.
- 18) Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100:1602-8.
- 19) Deutsch E, Cohen M, Radley DR, et al. Safety and efficacy of percutaneous procedures in patients receiving subcutaneous enoxaparin for unstable angina: results of the ESSENCE trial. *Circulation* 1998; 98 (Suppl):1563.
- 20) Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354:708-15.
- 21) James S, Armstrong P, Califf R, et al. Safety and efficacy of abciximab combined with dalteparin in treatment of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23:1538-45.
- 22) Kereiakes DJ, Kleiman NS, Fry E, et al. Dalteparin in combination with abciximab during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2001; 141:348-52.
- 23) Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347:561-8.
- 24) Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. 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.
- 25) Hong YJ, Jeong MH, Lee SH, et al. 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.
- 26) Kim W, Jeong MH, Hong YJ, et al. The long-term clinical results of a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker (Abciximab):

- ReoPro*[®] coated stent in patients with acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 2004;34:1063-9.
- 27) Kim JH, Jeong MH, Rhew JY, et al. *The long-term clinical outcomes of low molecular weight heparin combined with platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndrome. Korean Circ J* 2003;33:559-67.
 - 28) Kereiakes DJ, Fry E, Mattini W, et al. *Combination enoxaparin and abciximab therapy during coronary intervention: 'NICE guys finish first'. J Invasive Cardiol* 2000;12 (Suppl A):1A-5A.
 - 29) Cohen EM, Theroux P, Frey MJ. *Anti-thrombotic combination using tirofiban and enoxaparin. Circulation* 2000;102 (Suppl): 3982.
 - 30) 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.