Original Articles Korean Circulation J 1999;29(6):560-566

# 일차적 스텐트 삽입술을 시행받은 급성 심근경색 환자에서 저분자량 헤파린(Fraxiparine)의 사용에 대한 고찰

고려대학교 의과대학 순환기내과학교실
안정천 · 오동주 · 박동규 · 오영재 · 김진원 · 김수미 · 이은미
황교승 · 송우혁 · 임도선 · 박창규 · 김영훈 · 서홍석 · 노영무

# Feasibility of Low-Molecular-Weight-Heparin (Fraxiparine) for Primary Stenting in Acute Myocardial Infarction

**Jeong Cheon Ahn, MD, Dong Joo Oh, MD, Dong Kyu Park, MD, Young Jae Oh, MD, Jin Weon Kim, MD, Su mi Kim, MD, Eun Mi Lee, MD, Kyo Seung Hwang, MD, Woo Heuk Song, MD, Do Sun Lim, MD, Chang Gyu Park, MD, Young Hoon Kim, MD, Hong Seog Seo, MD, Wan Joo Shim, MD and Young Moo Ro, MD**

*Department of Internal Medicine, School of Medicine, Korea University, Seoul, Korea*

**ABSTRACT**

**Background and objectives** : The optimal anti-thrombotic strategy for primary stenting in acute myocardial infarction (AMI) is still controversial. We evaluated prospectively the efficacy and safety of low-molecular-weight-heparin (LMWH) for primary stenting in AMI. **Materials and Method** : From 1/1997 to 7/1998, 54 AMI pts underwent primary stenting with 96% of procedural success rate (52/54). Of these, five pts were excluded from the study for warfarinization or use of GPⅡb/Ⅲa inhibitor despite of successful stenting (TIMI 3 flow and less than 30% of residual stenosis). In 47 pts included in the study, 5,000 -10,000 U of unfractionated heparin was administered (Ⅳ/bolus) bofore primary stenting. After sheath removal, LMWH (Fraxiparine, 7500 U/S.C.BID) maintained for 10.6±5.7 days. Aspirin and ticlopidine (500mg/day for ≥4 weeks) were given before stenting. Pts were followed to determine early (0 -30 days) and late (31 -180 days) major adverse cardiac events (MACE). Subsequent revascularization involving other coronary arteries did not constitute an end point. **Results** : In 47 Pts (M : F=32 : 15, age=57.7±11.3 yrs, range : 37 -88), 50 stents (Nir : 38, micro : 7, Jo : 5, LAD : LCX : RCA=24 : 9 : 14) were implanted. Their immediate post-stenting MLD and diameter-stenosis (%) were 2.9±0.4 mm, 4.3±8.7%, respectively. No patient showed sub-acute stent thrombosis or major bleeding requiring blood transfusion or surgery. During 0 -30 days, the primary combined end point occurred in 2 (4.2%) : one repeated angioplasty for in-stent restenosis ; one hospital death for pump failure (1 of 2 Killip Ⅳ pts at admission). 44 patients were followed for 180 days and additional three TVR (3/44 (6.8%), one CABG, one repeatedangioplasty and one recurrrent myocardial infarction) occurred between 30 -180 days due to recurrent ischemia. **Conclusion** : Anti-thrombotic therapy with LMWH (Fraxiparine) is safe and feasible for primary stenting in AMI. But to illuminate the impact on

논문접수일 : 1999년 3월 7일
심사완료일 : 1999년 6월 2일
교신저자 : 오동주, 152 - 703 서울 구로구 구로동 고려대학교 의과대학 순환기내과학교실
전화 : (02) 818 - 6633 · 전송 : (02) 866 - 1643
E - mail : hhansin@unitel.co.kr

the clinical outcomes such as major adverse cardiac events and restenosis, we need more large and controlled study. **(Korean Circulation J 1999;29(6):560-566)**

**KEY WORDS** : Acute myocaridal infarction · Primary stenting · Low-molecular-weight-heparin.

## 서 론

급성 심근경색 환자에서 일차적 관상동맥 성형술(primary angioplasty)을 시행하였을 경우 혈전용해요법에 비해 원내 사망률, 심근경색의 재발, 뇌출혈의 발생[1-5] 등을 감소시킬 수 있으나 심근허혈 재발률과 경색관련 관상동맥의 재협착률이 각각 10 15%와 25 45%[1-3)5-7] 에 달하는 단점이 있다. 그러나 근래에 급성 심근경색 환자의 재관류 요법으로서 primary stenting 시술 시 6개월 추적검사 결과 일차적 관상동맥 성형술에 비해 중요 심장성 사건(major adverse cardiac event)이 감소되었다고 보고되고 있다.[8]

관상동맥내 stent 시술 시 혈전의 예방을 위해서는 ticlopidine의 사용이 매우 중요하나 ticlopidine이 충분한 항 혈소판 효과를 나타내기까지는 2 3일 정도의 시간이 소요되므로 급성 심근경색 환자에서 primary stenting을 시행 할 경우에는 ticolopidine의 효과를 기대하기 어렵다. 따라서 이 경우 신속히 항 혈전 효과를 나타낼 수 있는 헤파린의 사용이 필요하나 현재까지 급성 심근경색 환자에서 primary stenting시 급성 및 아급성 혈전의 형성을 억제하고 이환율(morbidity)과 사망률(mortality)을 감소시킬 수 있는 적절한 항응고 요법은 확립되어 있지 않으며 스텐트 시술 후 일반적인 항응고 요법으로 널리 쓰이는 비분획 헤파린(unfractionated heparin)은 투여 중지 후 오히려 체내에서 혈전형성을 촉진시킬 가능성이 있고 혈소판 감소증(heparin induced thrombocytopenia)을 일으키는 등의 부작용이 있다.[9)10)]

반면에 근래에 임상에 도입된 저분자량 헤파린(Low-Molecular-Weight-Heparin, LMWH)은 비분획 헤파린과 비교할때 출혈성 합병증이 적거나 최소한 동등하면서도 혈소판 감소증의 빈도가 더욱 낮으며 반동현상(rebound phenomenon)이 적고 피하주사가 가능하다는 장점이 있다. 또한 급성 심근경색 환자에서는 체내의 혈액 응고 작용이 심근경색의 급성기 뿐만 아니라 그후 수개월까지도 항진되어 있으며[11] 저분자량 헤파린이 tissue factor pathway inhibitor(TFPI)의 분비를 증가시키고[12] von-Willebrand factor를 억제하는 효과가 있음이 밝혀지고 있어[13] 특별한 항응고 효과의 측정이 없이도 외래에서 장기간 투여할 수 있는 저분자량 헤파린이 급성 심근경색 환자의 예후에 긍정적인 영향을 미칠 수 있을 것으로 기대되나 아직까지 primary stenting시 항응고 요법으로서 저분자량 헤파린의 효과에 대해서는 알려져 있지 않다.

이에 본 연구는 급성 심근경색 환자에서 일차적 스텐트 시술 후 항응고 요법의 일환으로서 저분자량 헤파린의 안전성과 혈전형성의 예방 효과 및 급성 심근경색증 환자의 중요 심장성 사건의 발생을 전향적으로 평가하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

1997년 1월부터 1998년 7월까지 고려대학교 부속 구로병원에 흉통을 주소로 내원하여 흉통이 30분이상 지속되며 12유도 심전도상 2개이상의 심전도 유도에서 ST분절이 0.1 mV 이상 상승하였거나 병적 Q파가 존재하고 CK-MB가 2배 이상 상승하여 급성 심근경색으로 진단받은 환자를 대상으로 하였다. 경색관련 관상동맥의 재관류 요법으로서는 일차적 스텐트 삽입술을 원칙으로 하였다.

연구대상의 임상적인 제외 기준은 내원후 심폐 소생술을 시행받았거나 심장이외의 질환으로 기대 생존년이 1년 이하인 경우, 과거에 진구성 심근경색이 있었거나 관상동맥 우회로술 혹은 경색관련 관상동맥에 관상동맥 성형술을 시행 받은 경우로 하였다. 관상동맥 조영술상의 제외기준은 좌주간지(left main disease)의 병변이 있거나 심한 다혈관 병변(multivessel disease)으로 관상동맥 우회로술이 필요한 경우, 병변부위에 스텐트 삽입시 2 mm이상의 직경을 지닌 측부혈관의 폐쇄 위험성이 높거나 경색관련 관상동맥의 직경이 작아 직경 2.5 mm 스텐트의 삽입이 불가능한 경우, 병변 근위부 혈관이 굴곡이 심하여 스텐트의 전진이 어려운 경우, 풍선 성형술후에 저관류 현상(low-reflow phenomenon ')이 존재할때는 연구대상에서 제외하였다.

또한 glycoprotein IIb/IIIa 억제제나 warfarin을 사용한 경우 역시 연구에서 제외하였다.

### 방 법

모든 급성 심근경색 환자는 내원시 aspirin 200 mg과 ticlopidine 500 mg을 경구투여 받고 적응증이 되면 응급 관상동맥 조영술로 경색관련 관상동맥을 확인하고 스텐트를 시술하였다. 스텐트는 주로 pre-mounted stent를 사용하였으며 필요할 경우 고압력 확장술을 시행하였고 성공적인 스텐트 시술의 기준은 스텐트 삽입후 경색관련 관상동맥이 TIMI 3의 혈류를 보이면서 잔존 협착률(residual stenosis)이 30%미만인 경우로 정의하였다.

항응고 요법으로서는 모든 환자에서 관상동맥 성형술 시행전 비분획 헤파린 5,000  10,000 U를 주사하였다. 스텐트 시술후 ACT가 200초 이하로 저하된 것을 확인하고 천자부위의 sheath를 제거한후 저분자량 헤파린(Fraxiparine 7500 U)를 하루 2회 피하주사 하여 평균 10.7±5.3일 동안 투여하였다.

항응고 요법으로서 aspirin(100 mg/일)은 지속적으로, ticlopidine(500 mg/일)은 2주이상 투여하였으며 부작용으로 인해 투여를 중단한 경우는 없었다. 퇴원후 환자는 지속적으로 외래에서 추적, 관찰하였고 임상적 지표로서는 아급성 스텐트 혈전(subacute stent thrombosis)의 형성여부, 수혈이나 수술을 요하는 출혈성 합병증의 발생여부를 관찰하였다. 그리고 급성심근 경색 후 추적 검사기간을 각각 30일과 180일로 나누어 경색관련 관상동맥의 재성형술(target vessel revascularization), 심근경색의 재발, 심인사(cardiac death) 등과 같은 중요 심장사건(major adverse cardiac events, MACE)의 빈도를 확인하였다.

경색관련 관상동맥이외의 다른 관상동맥에 행해진 관상동맥 재성형술은 임상적 지표에 포함되지 않았으며 경색관련 관상동맥의 재성형술은 심근허혈의 증상과 더불어 휴식시 혹은 운동시의 심전도 변화 및 핵의학적 검사, 그리고 최종적으로는 관상동맥 조영술을 통해 환자의 증세가 경색관련 관상동맥으로 인한 것임을 확인한 후 시행하였다.

## 결 과

### 대상 환자의 특성(Table 1)

연구 기간 중 총 77명의 급성 심근경색 환자가 내원하였으나 이중 18명은 도자실의 사용이 여의치 않아 응급 관상동맥 성형술이 불가능할 경우 내원하여 혈전용해 요법을 시행 받았다. 나머지 59명의 환자중 5명은 풍선 확장술후 무관류현상(no reflow phenomenon ')이나(n=1), 심한 혈관의 굴곡(severe vessel tortuosity, n=2) 혹은 경색관련 관상동맥의 직경이 작아(n=3) 일차적 스텐트 시술의 적응증이 되지 않았으므로 관상동맥 성형술만 시술 받았다.

결과적으로 54명의 환자가 임상 및 관상동맥 조영술상의 소견으로 일차적 스텐트 시술의 적응증이 되었으며 한명은 관상동맥 조영술후 스텐트 시술을 시도하였으나 유도 도관(guiding catheter)의 back up 실패로 더 이상의 시술이 불가능하여 53명의 환자에서 스텐트 시술이 이루어 졌다.

이중 1명의 환자에서 시술후 저관류 현상이 발생하여 시술의 성공률은 96%(52/54)였다. 52명의 환자중 경색관련 관상동맥내에 TIMI 3의 혈류가 유지되고 잔존협착률이 30%이하였음에도 불구하고 잔존 혈전(residual thrombus)이 관찰되어 Glycoprotein IIb/IIa inhibitor인 Abciximab(Reopro)이 사용되거나(n=4), 심장초음파 검사상 좌심실내에 혈전이 발견되어 warfarin을 사용한 환자(n=1)는 연구대상에서 제외되어 최종적으로 47명의 환자를 대상으로 연구를 진행하였다.

대상환자(n=47)의 평균나이는 58.6±6.9세였고 남자가 31명으로서 과거력상 급성 심근경색이 있었거나 관상동맥 우회로술을 시행 받은 환자는 없었다. 한 명의 환자가 관상동맥 성형술(ballon angioplasty)을 시행 받은 바 있으나 경색관련 관상동맥은 아니었다. 관상동맥질환의 위험인자로서는 고혈압 : 당뇨 : 고콜레스테롤혈증 : 흡연이 각각 20 : 9 : 7 : 8명 이었다.

흉통 발생 후 관상동맥 성형술 시행까지의 소요시간은 평균 6.2±2.5시간이었고 내원시 Killip class는 class 1이 43명, 2가 2명, class 3은 없었으며 class 4가 2명이었다.

**Table 1.** Baseline characteristics

| |
|---|
| Study pts : n=47 (age : 58.6±6.9yrs, M=31) |
| Previous MI or CABG ( - / - ), angioplasty (n=1, not IRA) |
| HTN : DM : CHO : Smoking=20 : 9 : 7 : 8 |
| Multivessel disease : 18 (38.2%) |
| Killip Class 1 : 2 : 3 : 4=43 : 2 : 0 : 2 |
| Pain to PTCA (hr) : 6.2±2.5 |

HTN : hypertension, DM : diabetes mellitus, CHO : hypercholesterolemia, IRA : infarct related artery

**관상동맥 조영술상의 특징**(Table 2)

경색관련 관상동맥외 다른 혈관에 60%이상의 협착을 가진 다혈관 질환자는 18명(38.2%)였으며 경색관련 관상동맥의 분포는 좌전하행지가 24명, 좌회선지 9명, 우관상동맥이 14명으로 총 50개의 스텐트가 시술되었다. 스텐트의 종류는 Nir stent가 38개로 가장 많았고 post-stent minimal luminal diameter가 2.9±0.4 mm, % diameter stenosis 는 4.3±8.7% 였다.

**중요 심장사건 및 출혈성 합병증(Major adverse cardiac events and bleeding complications)**(Table 3)

경색후 30일 동안 외래에서 추적, 관찰하였던 47명의 환자중 1명의 환자는 내원시 Killip class IV로서 입원 2일째 심부전으로 사망하였으며 다른 한명의 환자에서는 경색 22일째 심근허혈이 재발하여 관상동맥 조영술결과 경색관련 관상동맥의 재협착으로 인한 심근허혈로 진단후 풍선 성형술을 시행받아 각각 2.1%의 사망률(1/47)과 재협착률(1/47)을 보였다.

총 47명의 환자중 사망한 환자 1인과 더 이상의 외래방문이 없었던 2명을 제외한 44명이 30  180일 동안 외래에서 추적, 관찰되었다. 이중 스텐트내 재협착으로 인하여 관상동맥 우회로술과 풍선 관상동맥 성형술을 각 1례에서 시술받았으며 다른 1명은 급성 심근경색이 재발하여 보존적 치료를 시행 받아 6.8%(3/44)의 중요 심장사건 발생빈도를 보였다.

이를 요약하면 사망한 환자 1인을 포함한 총 44명의 환자 중 180일 동안의 중요 심장사건(MACE)은 모두 11.3%(5/44)였다.

저분자량 헤파린 투여기간 중 수혈이나 수술을 요하는 출혈성 합병증은 관찰되지 않았으며 급성 및 아급성 혈전의 형성 역시 관찰되지 않았다.

**Table 2.** Angiographic data

| |
|---|
| 47 patients with 50 stents (Nir : 38,Micro : 7,Jo : 5) |
| LAD : LCX : RCA=24 : 9 : 14 |
| Post-stent minimal luminal diameter : 2.9±0.4 mm |
| % diameter stenosis : 4.3±8.7% |

**Table 3.** Major adverse cardiac events

| |
|---|
| •No major bleeding or sub-acute thrombosis |
| •Early events (2/47, 4.2%) |
| - one cardiac deaths (2.1%) for pump failure (killip 4) |
| - TVRV : PTCA for recurrent ischemia : 2.1% (1/47) |
| •Late events (3/44, 6.8%) |
| - CABG (1) and PTCA (1) for in-stent restenosis |
| - Recurrent MI (1) |
| •Combined end points at 6 months : 11% (5/45) |

TVRV : target vessel re-vascularization
CABG : coronary artery bypass graft

## 고 찰

급성 심근경색 환자에서 일차적 관상동맥 성형술(primary ballon angioplasty)은 혈전 용해요법과 더불어 효과적 재관류 요법으로 인정받고 있으나 경색관련 관상동맥의 재폐쇄(reocclusion)와 재협착으로 인해 관상동맥 성형술(target vessel revascularization)을 반복해야 하는 경우가 25  40%에 달한다.[14)15)] 반면에 일차적 관상동맥 스텐트 삽입술은 6개월 후의 재 관상동맥 성형술의 빈도가 4%에 지나지 않고 중요 심장 사건 역시 일차적 풍선 확장술 보다 의미 있게 낮아[8)] 선택된 환자에서는 급성 심근경색증의 치료 방법에서도 뛰어난 효과를 보인다.

이러한 스텐트 시술은 높은 성공률을 보이나 급성 및 아급성 혈전(subacute stent thrombosis)의 발생이 있을 수 있고 이를 예방하기 위해 과거에는 스텐트 시술 후 aspirin과 heparin 그리고 warfarin의 병합요법을 사용하였으나 출혈성 합병증의 빈도가 높고 효과적인 혈전예방효과를 기대하기 힘들었다. 하지만 근래에 혈관내 초음파(intra-vascular ultrasound, IVUS)등의 연구를 통하여 스텐트 시술 후 혈전형성의 원인으로서 불충분한 스텐트 확장과 혈소판 응집현상이 관찰되고 고압력 확장술과 강력한 항혈소판 제재인 ticlopidine의 사용으로 혈전형성의 빈도가 감소됨에 따라 성공적인 스텐트 시술이 이루어질 경우 점차 헤파린의 사용이 적어지는 추세이다. 그러나 모든 급성 심근경색 환자에서 스텐트 시술로 성공적인 결과를 얻기는 불가능하다. 더구나 ticlopidine 투여 후 충분한 항혈소판 효과를 얻기까지는 2

3일 정도의 기간이 소요되므로 급성 심근경색증에서의 primary stenting시에 ticlopidine이 충분한 효과를 나타내기까지는 헤파린과 같은 항응고 제재를 투여할 필요성이 있으나 현재까지 primary stenting 시술시에 혈전의 형성을 예방하고 출혈성 합병증을 최소화 할 수 있는 적절한 항응고 요법은 확립되어 있지 않은 실정이다.

최근까지는 스텐트 시술시 aspirin/ticlopidine과 더

불어 비분획 헤파린을 5,000 내지 10,000단위 주사후 ACT(activated clotting time)을 250 300초 정도로 유지하면서 비분획 헤파린을 수 시간 내지 수일간 유지하는 것이 일반적 경향이다. 하지만 비분획 헤파린은 몸무게에 비해 고용량을 사용할 경우 천자부위의 출혈성 합병증의 빈도가 증가하며[16] 반동현상(rebound phenomenon)으로 인해 혈소판의 응고기능이 오히려 항진되고 스텐트 시술후 아급성 혈전이 잘 발생하는 시기가 투여중지 후 반동현상(rebound phenomenon)이 나타나는 시점과 일치한다는 점을 들어 혈전을 예방하고자 사용하는 비분획 헤파린이 오히려 혈전의 형성을 조장한다는 견해도 있다.[17]

이에 본 연구에서는 비분획 헤파린에 비해 출혈성 합병증이 적고 혈소판의 활성효과 역시 적은 저분자량 헤파린을 항응고 요법에 이용하였다.

저분자량 헤파린은 분자량이 비분획 헤파린의 1/3정도(4000 8000 달톤)인 depolymerized mucosal heparin으로서 비분획 헤파린에 비해 anti-factor Xa : IIa 비율이 증가되어 있으며 그 외에도 최근에 급성 관상동맥 증후군(acute coronary syndrome)에서 혈전형성을 감소시킬 것으로 기대되는 tissue factor pathway inhibitor(TFPI)의 혈중농도를 증가시키거나,[3] 섬유소분해(fibrinolysis)를 촉진하며, 혈소판이 혈관벽에 부착되는데 있어 결정적인 역할을 하는 von-Willebrand factor를 감소시키는 등의 효과가 있다.[4] 임상적으로는 혈관내 주입외에도 피하투여가 가능하며 생체내 이용률이 뛰어나 항응고 효과의 예측이 가능하다는 장점이 있으며 본 연구에서도 평균 10일 간의 faxiparine 투여 기간 동안 특별한 출혈성 부작용은 관찰되지 않았다.

본 연구에서 fraxiparine의 용량은 모든 환자에서 동일하게 7500 단위를 하루 2회에 걸쳐 피하주사 하였는데 fraxiparine의 경우 중재적 시술에 이용되는 적절한 용량이 정해지지 않아 혈전 색전증의 예방과 심부정맥 혈전증(deep vein thrombosis)의 치료에 권장되는 용량의 중간 값(7500 U/SC.BID)을 취하였다.

저분자량 헤파린은 비분획 헤파린과 달리 activated partial thromboplastin time(aPTT)이나 activated clotting time(ACT)에 영향을 미치지 않아 항 혈전효과의 측정은 주로 anti-Xa 혹은 anti-IIa 활동도를 지표로 사용하는데 anti-Xa가 더욱 예민한 것으로 알려져 있다.[18] 본 연구에서 fraxiparine 사용시에 특별한 항응고 효과의 측정은 시행하지 않았다. 현재까지 저분자량 헤파린의 항응고 효과 측정에 대한 임상적 관찰은 하나의 전향적, 무작위 연구만이 알려져 있는데[19] 이 연구에서는 급성 현성 심부정맥 혈전증 환자에서(acute symptomatic deep vein thrombosis)에서 저분자량 헤파린의 용량을 weight-adjusted dose와 anti-Xa activity를 0.5 1 IU/mL를 유지하는 양군으로 나누어 관찰한 결과 환자의 증상, 정맥 조영술상의 소견, 그리고 출혈성 합병증의 빈도는 양군간 차이를 보이지 않았다. 이처럼 anti-Xa 와 anti-IIa activity를 측정하거나 TFPI에 대한 효과를 측정하는 것은 검사실 수준에서 가능하나 급성 혹은 만성 관상동맥 증후군에서 저분자량 헤파린의 용량 조절을 위해서 anti-Xa activity를 측정하는 것이 도움이 된다는 증거는 없다. 따라서 현재까지는 관상동맥 질환에서 저분자량 헤파린을 사용할 경우 고령의 환자나, 출혈의 과거력, 심한 빈혈, 간이나 신장 질환 등과 같이 출혈성 합병증의 발생 가능성이 높은 환자군에서만 항응고 효과의 감시를 통한 용량조절이 필요할 것으로 생각된다.

현재까지 상품화된 비분획 헤파린은 본 연구에서 사용된 nadroparin(fraxiparin)을 비롯하여 enoxaparin, dalteparin, ardeparin, tinzaparin, certoparin, reviparin 등의 7종류가 있으며 각 제재마다 항응고 효과가 다양하며 그 외에도 출혈성 합병증, 생체이용율(bioavailability)역시 차이가 있어[20] 어느 약제를 사용하였느냐에 따라 연구결과에 다소간의 차이를 보인다. 불안정협심증이나 non-Q MI 환자에서 dalteparin과 비분획 헤파린을 비교한 FRIC[21] 연구에서는 양군 간 특별한 차이가 없었던 반면 enoxaparin을 사용한 ESSENCE[22] 연구에서는 불안정형 협심증환자에서 비관혈적 요법으로 치료시 30일 이환율이나 사망률이 비분획 헤파린을 사용한 군에 비해 감소하였다. 중재적 심장학(interventional cardiology)분야에서 저분자량 헤파린을 사용한 ENTICES[23] 연구에서는 관상동맥에 스텐트를 삽입한 환자(elective stenting)에서 enoxaparin과 aspirin/ticlopidine을 복합 사용하였을 경우가 비분획 헤파린과 aspirin/dipyridamole/warfarin을 복합 사용하였을 때보다 6개월간의 추적검사 결과 출혈성 합병증과 관상동맥질환에 기인한 발병률을 줄이는 효과가 큰 것으로 보고되었다. 하지만 이러한 효과가 항혈소판 요법의 효과에 의한 것인지 혹은 저분자량 헤파린의 효과에 기인

하는 것인지는 불분명하며 더구나 스텐트의 시술결과가 부적절할 경우(suboptimal result)에는 저위험군에서도 허혈성 합병증이 12배 이상 증가한다는 보고도 있다.[24)]

따라서 스텐트 시술군, 특히 혈전형성의 고위험군에서의 비분획 헤파린의 효능에 대해서는 아직도 불분명하며 이를 명확히 하기 위해서 최근에 혈전형성의 고위험군에서 저분자량 헤파린을 항혈소판 제재와 더불어 투여 받은 군과 항혈소판 제재 단독으로 투여하는 군에 대한 비교 연구가 진행되고 있어 그 결과가 주목된다(prospective, randomized, double blind, placebo - controlled trial, Antiplatelet therapy for patients with increased risk for stent thdrombosis, ATLAST trial).

본 연구의 경우도 스텐트 시술시 혈전 형성의 고위험군 중의 하나로 받아들여지는 급성 심근경색 환자만을 대상으로 저분자량 헤파린의 임상적 효능을 살피고자 하였으나 대상환자가 적고 항 혈소판 제재만을 투약한 대조군이 없어 저분자량 헤파린의 영향을 정확히 평가하기는 어려웠다.

Suryaprana[8)] 등에 따르면 급성 심근경색 환자에서 일차적 스텐트 시술 시 6개월 사망률이 2%, 심근경색의 재발과 관상동맥 재성형술이 4%로서 직접 비교는 어려우나 본 연구의 2.1% 및 6.8%와 큰 차이를 보이지 않았다. 이처럼 본 연구에서 항응고 요법으로서 fraxiparine을 사용하였을 경우 특별한 출혈성 합병증이 없었던 반면 다른 논문들과 비교하여 30일 및 180일 동안의 중요 심장사건의 빈도가 큰 차이가 없으나 대상 환자의 수가 적어 향후 좀더 많은 수의 환자들을 대상으로 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다.

이 연구의 가장 큰 제한점으로는 저분자량 헤파린을 대신 비분획 헤파린을 사용한 대조군이 없다는 점이며 또한 비교적 혈역학적으로 안정되고 스텐트의 시술이 용이한 환자만을 대상으로 하였으므로 환자의 선택에 있어서 편재오차(bias error)가 있을 수 있다는 것이다. 또한 추적 관상동맥 조영술을 시행한 데이터가 없고 저분자량 헤파린의 투여기간을 모든 환자에서 일률적으로 적용하지 못하였다는 단점이 있으나 본 연구의 의의는 적은 수의 환자이지만 급성 심근경색증 환자에서 일차적 스텐트시술시 항응고 요법으로서 저분자량 헤파린의 임상적 효능과 안정성을 처음으로 전향적으로 평가하였다는데 있는 것으로 생각되며 이를 통해 급성 심근경색 후 외래에서 저분자량 헤파린을 투여함으로서 입원기간의 단축과 비용의 절약이라는 효과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

## 요 약


**연구 배경** :

급성 심근경색환자에서 일차적 관동맥 성형술 및 스텐트시술(primary PTCA with stenting)후 부작용을 최소화하면서 경색관련 관상동맥내의 아급성 혈전형성을 막을 수 있는 효과적인 항응고 요법에 대해서는 아직 논란이 있다. 저분자량 헤파린(LMWH)은 급성 관상동맥 증후군에서 효과가 입증되어 있고 항응고 효과를 감시할 필요가 없으며 투여가 쉽다는 장점이 있다. 이에 본 연구는 급성 심근경색증에서 일차적 관동맥 성형술과 스텐트 시술 후 혈전형성을 막기 위한 항응고 요법으로서 LMWH (Fraxiparine)의 안전성과 유용성을 알아 보았다.

**방 법** :

1997년 1월부터 1998년 7월까지 54명의 급성 심근 경색환자에서 일차적 관동맥 성형술 및 스텐트가 시술되어 96%의 성공률을 보였다.이중 4명의 환자에서 glycoprotein IIb/IIIa inhibitor(Abciximab, @Reopro)가 사용되었으며 다른 한명의 환자에서는 좌심실내의 혈전으로 인해 warfarin을 투여받아 이를 제외한 총 47명의 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 모든 환자에서 시술전 비분획 헤파린을 5,000 10,000단위 부하하였으며 시술후 도관(sheath)을 제거한후 저분자량 헤파린인 fraxiparin 7500단위를 평균 10.6±5.7일 동안 하루 2회 피하주사 하였다. 아스피린과 티클리드는 급성 심근경색 진단 즉시 응급실에서 투여 시작하여 스텐트 시술후 2주 이상 유지하였다. 대상환자는 추적검사를 통해 조기(1 30일)와 후기(30 180일)동안 경색관련 관동맥의 재성형술, 관상동맥 우회로술, 심근 경색의 재발, 심인사등의 중요 심장성 사건 발생여부를 확인하였으며 경색 관련 관동맥외 다른 관상동맥에 시술되는 혈관 성형술등은 연구대상에서 제외하였다.

**결 과** :

47명의 급성 심근경색 환자(남 : 여=32 : 10, 나이=57.7±11.3세, 전벽 : 측벽 : 하벽심근경색=24 : 9 : 14)에서 50개의 스텐트(Nir : 38, micro : 7, Jo : 5, LAD ; LCX : RCA=27 : 9 : 14)가 시술되었다. 스텐트 시술 후 시술 부위 혈관의 최소 내경(minimal luminal diameter)과 내경 협착률(% diameter stenosis)은 각

각 2.9±0.4 mm, 4.3±8.7% 이었다. 모든 환자에서 수혈이나 수술을 요하는 출혈이나 임상적으로 급성 및 아급성 혈전의 형성을 시사하는 소견은 관찰되지 않았다. 첫 30일 사이에 2예(5.6%)의 중요 심장성 사건이 발생하였는데 조기 심부전으로 한 명의 환자가 사망하였고 다른 한 환자는 스텐트 재협착으로 관동맥 성형술을 시행받았다. 대상환자 중 44명이 180일 동안 추적, 관찰되었고 이중 2명에서(5.9%) 스텐트 재협착이 발생하여 각각 관상동맥 우회로술과 혈관 성형술을 시행 받았으며 다른 한 명에서 심근경색이 재발하여 6.8% (3/44)의 중요 심장성 사건이 발생하였다. 저분자량 헤파린 사용 중 수혈이나 수술을 요하는 출혈성 합병증은 관찰되지 않았다.

**결 론** :

급성 심근경색 환자에서 일차적 스텐트 시술 시 저분자량 헤파린(Fraxiparine)을 이용한 항응고 요법은 비교적 안전하며 효과적인 것으로 생각되나 장기적인 임상경과 및 경색관련 관상동맥에 미치는 영향에 대해서는 좀 더 많은 수의 환자와 저분자량 헤파린을 사용하지 않은 대조군을 포함한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

**중심 단어** : 급성 심근경색 · 항혈전요법 · 저분자량 헤파린 · 일차적 스텐트 시술.

## REFERENCES


1) Grines CL, Browne KR, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, *et al. for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group: A comparision of primary angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993;328:673-9.*
2) Zijlstra F, De Bor MJ, Hoontje JCA, Reiffers S, Reiber JHC, Suryapranata H. *A comparision of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993;328:680-4.*
3) Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, *et al. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. N Eng J Med 1993;21:347A.*
4) Eckleberg T, Vietstra RE, Brenner SA, *et al. Cost comparision of primary angioplasty versus thrombolytic therapy for acute myocardial infarction [abstracts]. J Am Cardiol 1993;21:347A.*
5) De Boer MJ, van Hout BA, Leim AY, *et al. A cost-effective analysis of primary angioplasty versus thrombolysis for acute myocardial infarction. J Am Cardiol 1995;76:830-3.*
6) Stone GW, Grines CL, Rothbaum D, *et al. Analysis of the relative costs and effectiveness of primary angioplasty versus tissue-type plasminogen activator: The primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI) trial. J Am Coll Cardiol 1997;29:901-7.*
7) Stone GW, Grines CL, Browen KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, *et al. Predictors of in-hospital and 6 month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: The primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI) trial. J Am Coll Cardiol 1995;25:370-7.*
8) Suryapranata H, Hof AWJ, Hoorntje JC, De Boer MJ, Zijlstra F. *Randomized comparision of coronary stenting with ballon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. Circulation 1998;97:2502-5.*
9) Weitz JI. *Low-molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997;337:688-98.*
10) Hirsh J, Fuster V. *Guide to anticoagulation therapy, I: Heparin. Circulation 1994;89:1449-1468.*
11) Merlini PA, Bauer KA, Otrona L, Ardisson D, Cattano M, Belli C, *et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. Circulation 1994;90:61-8.*
12) Hoppensteadt DA, Jeske W, Fareed J, Bermes EW jr. *The role of tissue heparin and low-molecular-weight heparin. Blood Coagul Fibrinolysis 1995;6:S57-S64.*
13) Montalescot G, Philippe F, Ankri A, Viacut E, Bearez E, Poulard JE, *et al. Early increase of von Willerbrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: Beneficial effects of enoxaparin. Circulation 1998;98:294-9.*
14) Grins CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, *et al. A comparision of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993;328:673-9.*
15) De Bor MJ, Suryapranata H, Hoorntje JCA, Reiffers S, Liem AL, Miedema K. *Limitation of infarct size and preservation of left ventricular function after primary coronary angioplasty compared with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Circulation 1994;90:753-61.*
16) Vanier J, Fleisch M, Gunnes P, Ramamurthy S, Garachemani A, Kaufman UP, *et al. Low dose heparin for routine coronary angioplasty and stenting: A randomized double blind study. Am J Cardiol 1996;78:964-6.*
17) Smith AJC, Holt RE, Fitzpatrick K, *et al. Transient thrombotic state after abrupt discontinuation of heparin in percutaneous coronary angioplasty. Am Heart J 1996;131:434-9.*
18) Samama M. *Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. Thromb Hemost 1996;22:3-8.*
19) Alhenc GM, Jestin LGC, Vitoux JF, Kher A, Aiach M, Fiesseinger JN. *Adjusted versus fixed dose of low molecular weight heparin Fragmin in the treatment of deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1994;71:698-702.*
20) Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. *Low-molecular-weight heparins: Pharmacologic profile and product differentiation. Am J Cardiol 1998;82:3L-10L.*
21) Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISCH) study group. *low molecular weight heparin in instability in coronary artery disease. Lancet 1996;347:561-8.*
22) Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromel GJ, Goodman S, *et al. for the Efficacy, and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. N Engl J Med 1997;337:447-52.*
23) Zidar JP. *Low-molecular-weight heparins in coronary stenting-The ENoxaparin and TIClopidine after Elective Stenting (ENTICES) trial. Am J Cardiol 1998;82:29L-32L.*
24) Fergusson JJ, Fox R. *Meeting heighlights. The 69 th Sceintific Sessions of the American Heart Association in New Orleans, LA, November 10-13, 1996. Circulation 1997;95:761-4.*