

급성 심근경색증 환자에서 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제 (Abciximab : ReoPro®) 부착 관상동맥 스텐트의 장기 임상 결과

전남대학교병원 심장센터, 전남대학교 의과연구소,¹ 전남대학교 공과대학 응용화학공학부²

김 원¹ · 정명호¹ · 홍영준¹ · 박형욱¹ · 이민구¹ · 정선영¹ · 김인수¹
김계훈¹ · 윤경호¹ · 강동구¹ · 홍서나¹ · 임상엽¹ · 이상현¹ · 이연상¹
김주한¹ · 안영근¹ · 조정관¹ · 박종춘¹ · 김 훈² · 조동련² · 강정채¹

The Long-Term Clinical Results of a Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blocker (Abciximab : ReoPro®) Coated Stent in Patients with Acute Myocardial Infarction

Weon Kim, MD¹, Myung Ho Jeong, MD¹, Young Joon Hong, MD¹, Hyung Wook Park, MD¹,
Goo Min Lee, MD¹, Seon Young Jeong, RN¹, In Soo Kim, MS¹, Kye Hun Kim, MD¹,
Kyung Ho Yoon, MD¹, Dong Ku Kang, MD¹, Seo Na Hong, MD¹, Sang Yup Lim, MD¹,
Sang Hyun Lee, MD¹, Yeon Sang Lee, MD¹, Ju Han Kim, MD¹,
Young Keun Ahn, MD¹, Jeong Gwan Cho, MD¹, Jong Chun Park, MD¹,
Hoon Kim, MS², Dong Lyun Cho, PhD² and Jung Chae Kang, MD¹

¹The Heart Center of Chonnam National University Hospital,

Chonnam National University Research Institute of Medical Sciences, Gwangju,

²Chemical Engineering of Chonnam National University, Gwangju, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The inhibition of coronary restenosis with an Abciximab (ReoPro®)-coated stent has previously been reported by us. This study investigated the clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction (AMI) treated with ReoPro-coated stents. **Subjects and Method :** A prospective randomized trial was conducted to compare two types of stent for the revascularization in 63 patients [Group I (ReoPro®-coated stent) : n=32, 53.7±11.8 years, 27 male, and Group II (control stent) : n=31, 55.4±12.1 years, 27 male] with AMI. The primary effective end points were major adverse coronary events (MACE) : cardiac death, acute myocardial infarction, target lesion revascularization (TLR), in-stent restenosis and late lumen loss at the 1 year clinical and angiographic follow-ups. **Results :** Baseline clinical characteristics and diameters of stenosis and the minimal luminal diameters were no different between the two groups. There was one myocardial infarction and revascularization during the hospital stay in group II. Follow-up coronary angiograms were performed in 71.9 (23/32) and 77.4% (24/31) of groups I and II, respectively. The diameter of stenosis and late loss were significantly lower in group I than group II (19.4±5.1 vs. 34.8±5.9%, p=0.013 ; and 0.39±0.26 vs. 0.89±0.45 mm ; p=0.008, respectively). However, the restenosis rates were no different between the two groups (21.7 vs. 37.5%, p=0.341). One year clinical follow-ups were possible in 98.4% (62/63), and there were two AMI found in group II, but none in group I. The TLR rates and total MACE of group I were relatively lower compared with group II [12.9 (4/31) vs. 29.0% (9/31) ; p=0.122 and 12.9 (4/31) vs. 35.5% (11/31), p=0.038, respectively]. **Conclusion :** The ReoPro®-coated stent was safe, with no stent thrombosis, and effective in patients with AMI. (Korean Circulation J 2004;34(11):1063-1069)

KEY WORDS : Platelets ; Receptor ; Coronary artery disease ; Coronary restenosis ; Stents.

논문접수일 : 2004년 6월 8일

심사완료일 : 2004년 7월 25일

교신저자 : 정명호 501-757 광주광역시 동구 학1동 8번지 전남대학교병원 심장센터, 전남대학교 의과연구소

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

서론

협심증, 심근경색증 등의 관상동맥질환은 최근 10년간 급증하고 있으며 한국 성인 사망의 주요한 원인이 되고 있다. 관상동맥 질환의 치료방법으로서 스텐트(stent) 시술이 관상동맥 풍선확장술(PTCA : percutaneous transluminal coronary angioplasty) 후 발생하는 급성 혈관 합병증을 1% 이하로 감소시킴으로써 관상동맥 중재술의 보편적인 치료방법으로 확립되었다.¹⁾ 그렇지만 신생내막 형성에 의한 스텐트 재협착은 20~30% 정도로 아직까지 비교적 높아서 임상적으로 해결해야할 중요한 문제점으로 남아 있다.²⁾

최근 기존의 스텐트에 rapamycin 등의 항증식성 약물을 도포하여 신생내막 증식을 억제하는 약물 방출 스텐트가 좋은 결과를 보이고 있다. 즉, 소혈관, 스텐트 재협착 병변, 당뇨병 환자, 긴 병변 등에서도 기존의 일반 스텐트보다 우수한 결과를 보이고 있다.³⁻⁷⁾ Abciximab (ReoPro®)은 혈소판 응집의 최종 단계를 차단하는 강력한 혈소판 응집 억제제로서 혈전내재 병변 등의 고위험군 관상동맥 중재술의 결과를 향상시키고 단기 및 장기 사망률 감소 등 주요 심장사건 감소에 효과적이다.⁸⁻¹¹⁾ 또, 다른 종류의 혈소판 당단백질 IIb/IIIa 수용체 차단제와 달리 혈소판의 응집을 억제할 뿐만 아니라 혈관 내피세포나 대식 세포의 CD11b/18(macrophage-1 receptor)에 작용하여 염증반응을 억제하며, 혈관 평활근 세포의 증식을 억제하는 효과가 있다고 알려져 있다.¹²⁻¹⁷⁾ 본 교실에서는 돼지 관상동맥 재협착 모델을 이용하여 ReoPro® 부착 스텐트의 재협착 억제효과를 보고한 바 있으며,¹⁸⁾ 임상연구에서 관상동맥병변에도 안전하고 효과적으로 시술될 수 있음을 보고한바 있다.¹⁹⁾

본 연구에서는 관상동맥 중재술을 시행 받는 급성 심근경색증 환자에서 ReoPro® 부착 스텐트의 장기 임상결과와 안정성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 단일 센터에서 시행된 무작위, 전향적인 연구로서 보건복지부의 심의 및 승인을 거쳐 전남대학교 병원 교육연구실 윤리위원회의 허가를 얻었으며, 동의서에 서명을 한 환자를 대상으로 하였다. 환자는 2001년 8월부터 2003년 6월까지 전남대학교병원 심장센터에

서 관상동맥 중재술을 시술 받았던 환자 63예를 대상으로 하였으며, 관상동맥 중재술시 ReoPro® 부착 스텐트를 시술한 경우를 I 군(32예), 대조 스텐트를 시술한 경우를 II 군(31예)으로 하였다.

대상 환자는 18세부터 80세 사이의 환자로서 전형적인 흉통 발현 24시간 이후의 심근경색증 환자 중 목표 혈관의 직경 2.5~4.0 mm, 병변 길이 15 mm 이하이며, 70% 이상의 유의한 협착을 동반한 환자를 대상으로 하였다. 좌주간지의 협착, 분지부의 중재술을 필요로 하는 분지부(bifurcation) 병변, 이식혈관의 협착병변, 좌심실 구혈율 35% 이하, 항혈소판제를 사용할 수 없는 환자는 대상에서 제외하였다.

사용되어진 ReoPro® 부착 스텐트는 이전의 논문¹⁸⁾¹⁹⁾에 의한 방법과 동일하게 사용하였다. 병변 혈관에 대한 스텐트 시술은 확립된 방법을 이용하였다. 기본적으로 풍선도자를 이용하여 전확장(pre-dilation)을 실시하고, 이후에 무작위로 스텐트를 10~16기압으로 확장하여 삽입하였다. 잔여 협착이 남아있을 때 스텐트 시술 후 풍선확장을 추가적으로 시행하였다.

전체 환자에서 혈소판 당단백 IIb/IIIa 차단제는 사용되지 않았다. 모든 환자는 경구용 aspirin(100~200 mg)과 ticlopidine(500 mg) 혹은 clopidogrel(75 mg)을 시술 전부터 복용하였는데, aspirin은 지속적으로, ticlopidine과 clopidogrel은 시술 후 1개월간 복용하였다. Heparin은 5,000 U를 정주하고 이후 시간 당 1,000 U를 지속적으로 정주하였으며, 관상동맥 중재술 시술직전 5,000 U를 정주하여 activated clotting time (ACT)을 250~300 sec로 유지하였다. 저분자량 헤파린인 Dalteparin을 사용 시에는 동맥초 진입 시 2500 U를 사용하고 관상동맥중재술시 5000~7500 U를 더 사용하였다.

성공적인 관상동맥 중재술의 정의는 사망, 급성 심근경색증, 긴급 경피적 재관류술, 긴급 외과적 우회술 등의 합병증 없이 잔여 협착이 20% 미만이며, TIMI(Thrombolysis in Myocardial Infarction) 혈류등급 III 이상으로 하였다.

출혈성 합병증은 Thrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI) Study Group의 합병증 분류에 의거하여, 대출혈과 소출혈 등으로 분류하였다. 대출혈은 뇌출혈, 4 g/L 이상의 헤모글로빈 감소, 3 pint 이상의 수혈을 한 경우 등으로 하였다. 소출혈은 4 g/L 미만의 헤모글로빈 감소, 3 pint 미만의 수혈을 요하는 출혈로 하였

다. 혈소판 감소증은 10 만/uL 이하로 하였다.

관상동맥 조영술은 처음 관상동맥 중재술시 및 6개월 전후로 시행하였으며, 확립된 방법으로 시행하였다. 최소 혈관내경 등의 정량적 분석은 스텐트 시술 전, 직후, 6개월에 각각 Phillips H5000 혹은 BH Allura DCI program을 이용하여 측정 하였으며, 관상동맥 중재술에 참여하지 않은 검사자에 의하여 분석이 이루어졌다. 스텐트 재협착은 관상동맥의 내경이 40% 이상 협착된 경우로 정의하였고, 후기 직경 손실(late lumen loss)은 스텐트 시술 직후 측정된 최소혈관내경에서 6개월 추적 검사시의 최소 혈관 내경의 차이로 하였다. 추적관찰은 30일, 6개월, 1년째 시행되었고, 각각 신체검사 및 협심 통증, 주요 심장사건 등을 평가하였다. 추적 관상동맥 조영술은 되도록 6개월째 시행되도록 하였다.

연구의 관상동맥 조영술에서 일차 종결점은 정량적 관상동맥 조영술의 후기 직경 손실과 6개월 추적 관찰 시 직경 협착률과 재협착의 빈도로 하였고, 임상적 일차 종결점은 임상추적 관찰기간동안의 사망, 급성 심근경색증, 관상동맥 우회술(CABG : coronary artery bypass graft surgery)이나 재 관상동맥 중재술을 시행한 경우로 하였다. 심근경색증의 정의는 흉통과 심전도에서 ST절의 상승 및 creatine kinase(CK)와 CK-MB가 2배 이상 증가된 경우로 정의하였고, 혈전성 스텐트 폐쇄(acute or subacute stent thrombosis : AST)는 이전에 성공적으로 치료되었던 목표혈관의 완전 폐쇄(TIMI 혈류 등급 0 혹은 I) 및 혈류를 제한하는 혈전의 존재(TIMI I 혹은 II)로 정의하였다.

모든 결과는 평균±표준편차 나타내었고, 통계처리는 SPSS for Windows 10.0을 이용하였다. 양 군 사이의 불연속 변수의 비교에는 Chi-square test를 이용하였고, 다중변수 비교를 위하여 post hoc 분석을 포함한 ANOVA test를 이용하여 검정하였다. 연속변수의 비교에는 Student's unpaired t-test를 이용하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특징

성별과 평균 연령은 I 군 남자 27예(84.4%), 53.7±11.8세, II군 남자 27예(87.1%), 55.4±12.1세 이었다. 내원 시 임상 진단명은 ST절 상승 심근경색증이

I 군 23예(71.9%), II군 23예(74.1%) 이었고 양 군 간의 차이는 없었다. 관상동맥 질환의 위험인자는 고혈압 I 군 50.0%, II군 48.4%, 고지혈증 I 군 28.1%, II군 38.7%, 흡연 I 군 56.3%, II군 64.5%로 차이가 없었다. 말초혈관 질환, 가족력에서 양 군 간의 차이가 없었다. 심초음파 검사 결과 Simpson공식에 의한 좌심실 구혈율은 I 군 58.7±10.5%, II군 57.1±12.1% 이었다. 흉통 발현 이후 관상동맥 중재술까지의 시간은 I 군 30±5시간, II군 31±6시간으로 양 군 간의 차이가 없었다. 시술 전 최고 creatine kinase(CK) 수치는 I 군 1511±1498 IU/L, II군 1648±1402 IU/L, CK-MB는 I 군 160±139 IU/L, II군 CK-MB는 178±145 IU/L이었고, 시술 후 CK는 I 군 1368±1349 IU/L

Table 1. Baseline clinical characteristics

	Group I (n=32) ReoPro®- coated stent	Group II (n=31) control stent	p
Age (years)	53.7±11.8	55.4±12.1	0.570
Male (%)	27 (84.4)	27 (87.1)	1.000
Risk factor (%)			
Current smoking	18 (56.3)	20 (64.5)	0.739
Hypertension	16 (50.0)	15 (48.4)	1.000
Hypercholesterolemia	9 (28.1)	12 (38.7)	0.430
Diabetes mellitus	6 (18.8)	8 (25.8)	0.556
Clinical diagnosis (%)			0.942
Non-ST elevation MI	9 (28.1)	8 (25.8)	
ST elevation MI	23 (71.9)	23 (74.1)	
Combined vascular disease (%)			
Peripheral	1 (3.1)	0 (0.0)	1.000
Hemorrhagic stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Family history	3 (9.4)	1 (3.2)	0.613
Previous coronary procedure (%)	1 (3.1)	0 (0.0)	1.000
Previous MI	1 (3.1)	0 (0.0)	1.000
Pain to balloon time (hours)	30±5	31±6	0.874
Left ventricular function (%)			
Mean ejection fraction	58.7±10.5	57.1±12.1	0.582
Pre-intervention peak CK (IU/L)	1511±1498	1648±1402	0.672
Pre-intervention peak CK-MB (IU/L)	160±139	178±145	0.576

MI: myocardial infarction, CK: creatine kinase, CK-MB: MB isoenzyme of creatine kinase, ST: stent thrombosis

L, II군 1388 ± 1351 IU/L, CK-MB는 I군 138 ± 115 IU/L, II군 150 ± 121 IU/L으로 양 군 간의 차이는 없었다(Table 1).

정량적 관상동맥 조영술

목표병변혈관의 분포는 좌전하행지가 I군 14병변(43.8%), II군 50병변(67.7%)로서 가장 많았고, 양 군 간의 차이는 없었다. ACC/AHA 분류에 의한 병변의 분류는 B1형(I군 27병변, II군 25병변)이 가장 많았고, B2형 병변은 I군 5예(15.6%), II군 5예(16.1%)로서 차이가 없었다. 병변혈관 수는 양 군간의 차이가 없었다. 시술 전 TIMI flow는 TIMI flow 3 병변이 I

군 17병변(53.1%), II군 23병변(74.2%)으로 가장 많았고, TIMI flow 0 병변도 I군 2병변(6.3%), II군 3병변(9.7%)이 있었다.

관상동맥 중재술은 스텐트 시술 전 사전 풍선확장술이 전 예에서 이루어졌고, 선택되어진 풍선도자의 크기는 양 군 간의 차이가 없었다. 스텐트 시술시 스텐트 적응증은 계획되거나 아최적 결과(suboptimal result)에 의한 경우가 I군 90.6%, II군 90.3%로 가장 많았다. 스텐트 길이는 I군 17.1 ± 1.1 mm, II군 17.3 ± 4.0 mm로서 차이가 없었고, 스텐트 직경은 I군 3.34 ± 0.34 mm, II군 3.22 ± 0.38 mm로서 차이가 없었다(Table 2).

Table 2. Angiographic characteristics

	Group I (n=32)	Group II (n=31)	p
Diseased vessels (%)			0.085
Right coronary artery	13 (40.6)	5 (16.1)	
Left anterior descending artery	14 (43.8)	21 (67.7)	
Left circumflex artery	5 (15.6)	6 (16.1)	
Diseased vessel number (%)			0.103
One vessel	29 (90.6)	22 (71.0)	
Two vessel	3 (9.4)	7 (22.6)	
Three vessel	0 (0.0)	2 (6.5)	
ACC/AHA classification (%)			0.485
Type B1	27 (84.4)	25 (80.6)	
Type B2	5 (15.6)	5 (16.1)	
Type C	0	1 (3.2)	
Pre-PCI TIMI flow (%)			0.174
TIMI flow 0	2 (6.3)	3 (9.7)	
TIMI flow 1	1 (3.1)	0 (0.0)	
TIMI flow 2	12 (37.5)	5 (16.1)	
TIMI flow 3	17 (53.1)	23 (74.2)	
Pre-dilation balloon (mm)			
Balloon length	20.0 ± 0.0	20.3 ± 1.7	0.314
Balloon size	3.34 ± 0.34	3.26 ± 0.36	0.137
Stent size (mm)	3.34 ± 0.34	3.22 ± 0.38	0.205
Stent indication (%)			1.0
Elective and suboptimal results	29 (90.6)	28 (90.3)	
Acute closure and dissection	3 (9.4)	3 (9.7)	
Stent length (mm)	17.0 ± 1.1	17.3 ± 4.0	0.758

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association, PCI: percutaneous coronary intervention, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction

중재시술과 추적 관상동맥조영술

관상동맥 중재술의 성공은 양 군 모두 100%의 성공률을 보였다. 중재시술과 관련된 합병증은 없었다.

I군 23예(71.9%), II군 24예(77.4%)에서 추적 관상동맥 조영술이 시행되어졌다. 추적 관상동맥조영술에서 재협착은 I군 5예(21.7%), II군 9예(37.5%)이었고($p=0.341$), 양 군 간의 차이는 없었다. 내경협착은 I군 $19.4 \pm 5.1\%$, II군 $34.8 \pm 5.9\%$ ($p=0.013$), 후기 손실은 I군 0.39 ± 0.26 mm, II군 0.89 ± 0.45 mm로 I군에서 유의하게 적었다($p=0.008$) (Table 3).

병원 내 주요심장사건 및 임상 추적 결과

입원 경과 중 급성 혈전성 폐쇄에 의한 심근경색증이 II군에서 1예 발생하여 응급혈관재개통술을 시행하였다. 추적관찰은 I군 98.7%, II군 100%에서 이루어졌고, 추적기간동안 주요 심장사건의 경우 사망은 양 군에서 없었고, 급성 심근경색증이 II군에서 2예(6.5%) 있었고, I군에서는 없었다. 목표혈관 재관류술은 I군 4예(12.9%), II군 9예(29.0%)로서 각각 양 군 간의 차

Table 3. Quantitative coronary angiographic results

	Group I (n=32)	Group II (n=31)	p
Follow-up number (%)	23 (71.9)	24 (77.4)	0.774
Restenosis rate (%)	5/23 (21.7)	9/24 (37.5)	0.341
Follow-up diameter stenosis (%)	19.4 ± 5.1	34.8 ± 5.9	0.013
Reference diameter (mm)	2.90 ± 0.38	2.94 ± 0.31	0.801
Lesion length (mm)	15.1 ± 1.6	14.2 ± 1.9	0.773
Late loss (mm)	0.39 ± 0.26	0.89 ± 0.45	0.002

Table 4. In-hospital primary outcomes after stenting

	Group I (n=32)	Group II (n=31)	p
Success rate (%)	32 (100)	31 (100)	1.00
Primary end points (%)			
Cardiac death	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Acute myocardial infarction	0 (0.0)	1 (3.2)	0.492
Emergent revascularization	0 (0.0)	1 (3.2)	0.492
Emergent bypass surgery	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Clinical follow-up number	31 (96.8)	31 (100)	1.0
Follow-up duration (months)	18.4±8.3	22.2±8.0	
Total follow-up MACE	4 (12.9)	11 (35.5)	0.038
Cardiac death	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Acute myocardial infarction	0 (0.0)	2 (6.5)	0.238
TLR	4 (12.9)	9 (29.0)	0.106
CABG	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00

MACE: major adverse cardiac events, TLR: target lesion revascularization, CABG: coronary artery bypass graft

이는 없었다. 그렇지만, 전체 주요심장사건은 I 군 4예 (12.9%), II 군 11예(35.5%)로서 I 군에서 유의하게 적었다(p=0.038) (Table 4).

고 찰

혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제는 혈소판 응집의 마지막 단계를 차단하는 현재까지 알려진 가장 강력한 혈소판 응집 억제제이다. 급성관상동맥 증후군 환자에서 ReoPro® 투여시 중재시술 초기 24~48시간 동안 증가되는 염증 표지자인 C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- α 의 증가가 감소하였고, 이는 ReoPro®의 항염증 효과로서 중성구나 단핵구의 표면에 존재하는 수용체로 세포의 부착(adhesion)과 백혈구와 혈소판의 상호작용 및 혈관손상에 대한 염증반응에 주요한 역할을 하는 CD 11b/18(macrophage-1 receptor)와 ReoPro®가 교차반응을 함으로서 세포와 세포외기질의 관계를 방해하고 세포사이의 접착력을 차단하는 기전으로 생각되고 있다.¹⁵⁻¹⁷⁾²⁰⁾²¹⁾ 또한, ReoPro®는 저분자량의 다른 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제와는 달리 평활근 세포, 내피세포, 혈소판 등에 존재하는 vitronectin 수용체를 차단하여 급성 혈관 손상 후에 평활근 세포의 이동과 증식을 억제하는 것으로 알려져 있다.¹²⁻¹⁴⁾²²⁾

본 연구는 AMI 환자에서 ReoPro® 부착 스텐트의 효과를 보고자 한 최초의 무작위, 전향적인 연구이다. ReoPro® 부착 스텐트의 심근경색 환자의 재관류 시술과 관련된 유의한 합병증은 없었으며, 병원 내 및 30일내 급성 혈전성 폐쇄, 혈관 개통률 및 심근효소의 상승 및 유의한 합병증은 대조군과 차이를 보이지 않았다.

심근경색증 환자들을 대상으로 한 스텐트 시술은 기왕의 혈전용해제에 의한 재관류요법에 비해 우수하지만,²³⁾ 아직도 재협착, 경색관련동맥의 reocclusion 등이 문제로 남아있다. 본 연구에 포함된 환자들이 증상 발생 24시간 이후의 환자들이어서 일차적 재개통술을 시행한 다른 연구와 직접 비교는 하기 힘들다. 그렇지만, 본 연구의 스텐트 재협착률 21.7%, 혈관재개술 12.9%는 기존의 급성심근경색증 환자를 대상으로 스텐트를 시술한 Stent PAMI 연구²⁴⁾의 6개월 스텐트 재협착률, 혈관재개술 결과인 20.3%, 7.7%, 그리고 CADILLAC 연구²⁵⁾의 22.2%, 8.9%에 비하여 좋은 결과를 보여주지는 못하였다. 또한, 최근의 sirolimus 방출 스텐트의 심근경색증 환자를 대상으로 시술한 초기 결과인 RESEARCH registry의 보고²⁶⁾와 Lemos 등²⁷⁾의 -0.04 mm에 달하는 후기손실(late loss), 1.1%의 재관류술 그리고, 9.4%의 주요 심장사건의 결과와 비교하면 스텐트 재협착과 혈관재개술의 측면에서는 다소 좋지 않은 결과라 하겠다. 그렇지만, 전체 주요 심장사건에서는 대조군과 비교하여 유의한 결과를 보였는데, 이 결과의 주된 요인은 통계학적으로 유의하지는 않지만 대조군에 비해 혈관재개술을 줄일 수 있었다는데 있다. Jeremia 등²⁸⁾은 652예의 환자, 776개의 sirolimus 부착스텐트의 30일내 급성 혈전성 폐쇄를 조사하였는데 단지 1.1%만을 보고하여, sirolimus 등의 약물부착 스텐트에서도 급성, 아급성 혈전성 폐쇄는 임상적으로 유의한 것은 아닌 것으로 보고되고 있다. 비록 적은 예이지만 1년간의 추적 관찰 기간동안 ReoPro® 스텐트를 시술하였던 전체 환자에서 급성 및 아급성 혈전성 폐쇄에 의한 심근경색증의 발생이 없었다는 것은 ReoPro® 부착으로 인하여 혈소판 응집이 효과적으로 억제되었으며, 또한 그 효과가 장기간 지속된다는 것을 간접적으로 의미할수 있겠다. 본 연구에서 시술 후 Clopidogrel 등의 사용기간은 기존 스텐트와 동일한 1~2개월을 사용하였으며, 이는 sirolimus, Paclitaxel 등의 약물 방출 스텐트와 비교 시 더 적은 기간을 사용한 것이다. ReoPro®의 사용과 관련

된 유의한 출혈성 부작용은 관찰되지 않았고, PCI 도중 혈소판 당단백 IIb/IIIa 차단제의 사용은 없었으며, 기타 항혈소판 치료면에서도 대조군과의 차이는 없었다.

본 연구는 흉통 발생 24시간 후의 환자를 대상으로 하였으므로 ReoPro® 부착 스텐트의 급성 심근경색증에 대한 치료효과를 명확히 하는데 제한점이 있다. 또, 단일 센터의 경험으로서 대상 환자의 수가 적어 결론을 일반화시키는데 다소 무리가 있을 수 있다. 현재 혈전을 내제한 흉통 발생 24시간 이내의 환자들을 대상으로 한 연구가 진행 중이다.

결론적으로 ReoPro® 부착 스텐트는 시술관련 합병증과 유의한 부작용 없이 급성 심근경색증 환자에서 관상동맥 중재술에 사용될 수 있었으며, 장기 주요 심장사건을 줄일 수 있었다.

요 약

배경 및 목적:

Abciximab(ReoPro®)은 강력한 혈소판 응집 억제제일 뿐만 아니라 혈관 내피세포나 대식 세포의 CD11b/18 수용체에 작용하여 염증반응을 억제하며, 혈관 평활근 세포의 증식을 억제하는 효과가 있다. 관상동맥 중재술을 시행 받는 급성 심근경색증 환자에서 ReoPro® 부착 스텐트의 장기 임상결과를 평가하고자 하였다.

방 법:

무작위 전향적인 연구로 급성 심근경색증으로 내원하여 관상동맥 중재술을 시술 받았던 환자 63예(ReoPro® 부착 스텐트 시술 I 군[32예], 대조 스텐트 시술 II 군[31예])를 대상으로 하였다. 정량적 관상동맥 조영술의 후기 직경 손실과 6개월 추적 관상동맥조영술시 직경 협착률과 재협착의 빈도와 1년간의 사망, 급성 심근경색증, 관상동맥 우회술이나 목표혈관 재개술을 시행한 경우를 조사하였다.

결 과:

연령, 성별, 진단명, 위험인자, 병변혈관의 분포, ACC/AHA 분류에 의한 병변의 분류, 시술 전 TIMI flow, 스텐트 길이 및 스텐트 직경은 차이가 없었다. 관상동맥 중재술은 양 군에서 전 예에서 성공하였으며, 시술과 관련된 합병증은 없었다. 입원 경과 중 급성 혈전성 폐쇄에 의한 심근경색증이 II군에서 1예 발생하여 응급혈관 재개통술을 시행하였다. I 군 23예(71.9%), II군 24예

(77.4%)에서 추적 관상동맥 조영술이 시행되어져 재협착은 I 군 5예(21.7%), II군 9예(37.5%)이었다($p=0.341$). 내경협착은 I 군 $19.4\pm 1.1\%$, II군 $34.8\pm 5.9\%$ ($p=0.013$), 후기 손실은 I 군 0.3 ± 0.26 , II군 0.89 ± 0.45 로 I 군에서 유의하게 적었다($p=0.008$). 추적관찰은 I 군 98.7%, II군 100%에서 이루어졌고, 추적기간 동안 급성 심근경색증이 II군에서 2예(6.5%) 있었다. 목표혈관 재관류술은 I 군 4예(12.9%), II군 9예(29.0%)이었지만, 전체 주요 심장사건은 I 군 4예(12.9%), II군 11예(35.5%)로서 I 군에서 유의하게 적었다($p=0.038$).

결 론:

ReoPro 부착 스텐트는 급성 심근경색증 환자에서 유의한 부작용 없이 관상동맥 중재술에 사용될 수 있었으며, 장기 주요 심장사건을 감소시킬 수 있었다.

중심 단어: 혈소판; 수용체; 관상동맥질환; 관상동맥; 스텐트.

본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업 연구비(01-PJ1-PG3-20500-0016)와 2004년도 전남대학교 특별사업 우수연구자 연구비의 지원에 의하여 이루어졌음.

REFERENCES

- 1) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
- 2) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- 3) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
- 4) Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, Midwall J, Simonton CA, Keim E, Wang P, Kuntz RE, Moses JW. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIrolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004;109:2273-8.
- 5) Degertekin M, Arampatzis CA, Lemos PA, Saia F, Hoye A, Daemen J, Tanabe K, Lee CH, Hofma SJ, Sianos G, McFadden E, van der Giessen W, Smits PC, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW. Very long sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol* 2004;93:826-9.

- 6) Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, McFadden E, Sianos G, Smits PC, Hofma SH, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW. *Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients. Circulation* 2004;109:1366-70.
- 7) Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G. *Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). Lancet* 2003;362:1093-9.
- 8) 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.
- 9) EPILOG (Evaluation in PTCA to improve Long-Term outcome GP IIb/IIIa Blockade Study Group) Investigators. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
- 10) 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.
- 11) Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
- 12) Tam SH, Sasso PM, Jordan RE, Nakada MT. *Abciximab (ReoPro, chimeric 7E3 Fab) demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and alpha (v) beta3 integrins. Circulation* 1998;98:1085-91.
- 13) Reverter JC, Beguin S, Kessels H, Kuman R, Hemker HC, Collier BS. *Inhibition of platelet-mediated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody: potential implications for the effect of c7E3 Fab treatment of an acute thrombosis and "clinical restenosis". J Clin Invest* 1996;98:863-74.
- 14) Shappell SB, Toman C, Anderson DC, Taylor AA, Entman ML, Smith CW. *Mac-1 (CD11b/CD8) mediates adherence-dependent hydrogen peroxide production by human and canine neutrophils. J Immunol* 1990;144:2702-11.
- 15) Simon DI, Xu H, Ortelp S, Rogers C, Rao NK. *7E3 monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa cross-reacts with the leukocyte integrin Mac-1 and blocks adhesion to fibrinogen and ICAM-1. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:528-35.
- 16) Mickelson JK, Ali MN, Kleiman NS, Lakkis NM, Chow TW, Hughes BJ, Smith CW. *Chimeric 7E3 Fab (ReoPro) decreases detectable CD IIb on neutrophils from patients undergoing coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol* 1999;33:97-106.
- 17) Lefkovits J, Topol EJ. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in coronary artery disease. Eur Heart J* 1996;17:9-18.
- 18) Kang KT, Jeong MH, Kim NH, Lee SH, Rhew JY, Park JC, Lee SU, Kim KH, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Cho DL, Kang JC. *The inhibitory effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker-coated stent on porcine coronary stent restenosis. Korean J Med* 2001;60:314-23.
- 19) Kim W, Jeong MH, Hong YJ, Lee SH, Park WS, Kim JH, Kim IS, Choi MJ, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Cho DL, Kim H, Kang JC. *The long-term clinical inhibitory results of a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker (Abciximab: ReoPro)-coated stent in patients with coronary artery disease. Korean J Med* 2003;65:652-64.
- 20) Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, Deckelbaum LI, Barnathan ES, Patel KK, Frederick B, Nakada MT, Topol EJ. *Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization. Circulation* 2001;104:163-7.
- 21) Schwarz M, Nordt T, Bode C, Peter K. *The GP IIb/IIIa inhibitor abciximab (c7E3) inhibits the binding of various ligands to the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18, alpha (M)beta (2)). Thromb Res* 2002;107:121-8.
- 22) Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM. *Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. Circulation* 1989;80:198-205.
- 23) Grines CL, Serruys P, O'Neill WW. *Fibrinolytic therapy: is it a treatment of the past? Circulation* 2003;107:2538-42.
- 24) Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC. *Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. N Engl J Med* 1999;341:1949-56.
- 25) Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ. *Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med* 2002;346:957-66.
- 26) Saia F, Lemos PA, Lee CH, Arampatzis CA, Hoyer A, Degertekin M, Tanabe K, Sianos G, Smits PC, McFadden E, Hofma SH, van der Giessen WJ, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW. *Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction: a clinical and angiographic study. Circulation* 2003;108:1927-9.
- 27) Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong AT, Arampatzis CA, Hoyer A, McFadden E, Sianos G, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter P, van Domburg RT, Serruys PW. *Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol* 2004;43:704-8.
- 28) Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, Ho KK, Cohen DJ, Garcia LA, Cutlip DE, Carrozza JP Jr. *Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. Circulation* 2004;109:1930-2.