

급성관동맥 증후군 환자에서 Tirofiban의 안전성에 관한 연구

부산대학교 의과대학 내과학교실

정준훈 · 전국진 · 박용현 · 한동철 · 황기원 · 오준혁
이동원 · 송성국 · 김정수 · 김준홍 · 홍택중 · 신영우

The Safety of Tirofiban Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome

Joon Hoon Jeong, MD, Kook Jin Chun, MD, Yong Hyun Park, MD, Dong Cheul Han, MD,
Ki Won Hwang, MD, Jun Hyok Oh, MD, Dong Won Lee, MD, Sung Gook Song, MD,
Jeong Su Kim, MD, June Hong Kim, MD, Taek Jong Hong, MD and Yung Woo Shin, MD

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Recent randomized studies have shown a significant reduction in the rate of recurrent cardiac events with adjunctive pharmacotherapy, using Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (GPI), in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) procedures. However, in Korea, there is a paucity of data concerning complications of tirofiban therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS). Therefore, this study was performed to evaluate the safety of tirofiban therapy. **Subjects and Methods :** ACS patients who underwent tirofiban administration between May 2002 and October 2003 were reviewed. The rates of bleeding, transfusion, and thrombocytopenia were analyzed, and the rates of complications by ages, gender and PCI compared with medical treatment, renal function and vascular access route. **Results :** A total of 261 ACS patients (male/female=150/111) underwent tirofiban therapy. The mean ages of the subjects was 64.5 years, the rates of minor bleeding, major bleeding, transfusion and thrombocytopenia were 8.1% (n=21), 2.3% (n=6), 4.6% (n=12) and 1.2% (n=3), respectively. Minor bleeding occurred at similar rates in both sexes (8 vs. 8.1%) and to a greater extent in old age (≥ 65) (12.5 vs. 2.6%, $p=0.093$), but major bleeding occurred to a greater extent in females and old age (5.4 vs. 0% and 4.2 vs. 0%, $p=0.25$ and 0.093 , respectively). The rates of thrombocytopenia and transfusion were greater in old age (2.1 vs. 0% and 8.3 vs. 0%, $p=0.052$ and 0.087 , respectively). In-hospital days were greater in old age (14.7 ± 9.5 vs. 11.9 ± 4.4 days, $p=0.065$). The rates of complications were similar in both groups when compared by PCI or medical treatment and vascular access route. The serum creatinine was 3.3 mg/dL in those with major bleeding, which was higher than in the other groups ($p=0.000$). **Conclusion :** The tirofiban therapy in patients with ACS did not induce an increase in the bleeding rates, in-hospital days and it was safe and well tolerated in old age. (Korean Circulation J 2004;34(6):558-564)

KEY WORDS : Coronary disease ; Tirofiban ; Safety.

논문접수일 : 2004년 1월 2일

수정논문접수일 : 2004년 2월 3일

심사완료일 : 2004년 2월 26일

교신저자 : 전국진, 602-739 부산광역시 서구 아미동 1가 10 부산대학교 의과대학 내과학교실

전화 : (051) 240-7228 · 전송 : (051) 254-3127 · E-mail : ptca82@hotmail.com

서론

불안정형 협심증이나 비 ST절 상승 심근경색증으로 인한 입원이 미국에서는 한해 약 백만명 정도로 추산되며 전 세계적으로는 약 2백에서 2백 50만명 정도 되는 것으로 알려져 있다.^{1,2)} 급성관동맥 증후군 환자에서 아스피린과 헤파린으로 항혈전 치료시 환자의 예후를 현저하게 개선시키는 것으로 알려져 있다.³⁻⁹⁾ 그러나 이러한 약물만으로는 완전히 효과적이지 못하며, 여러 연구들¹⁰⁻¹²⁾에서 경피적 관상동맥 성형술(PTCA) 시행 후 환자의 4~12.8%에서 혈전으로 인한 재폐색이 일어난다고 보고하였다. 이후 강력한 항혈소판제들의 사용으로 이러한 문제점들이 많이 감소되고 있고, 최근의 연구들¹³⁻¹⁶⁾에서 혈소판의 glycoprotein(이하 GP) IIb/IIIa 수용체 차단제인 tirofiban과 eptifibatide의 추가 사용시 사망이나 심근경색증이나 협심증의 재발을 더 감소시키는 것으로 나타남으로써 급성관동맥 증후군 환자의 치료에 새로운 전기를 마련하게 되었다.

최근 ACC/AHA(The American College of Cardiology/American Heart Association) guideline¹⁷⁾에서는 불안정형 협심증이나 비ST절 상승 심근경색증 환자에서 경피적 관상동맥 중재술(Percutaneous coronary intervention, 이하 PCI)이 계획된 경우에는 아스피린과 헤파린에 추가하여 GP IIb/IIIa 수용체 차단제를 투여해야 하고, PCI 직전에 투여해도 되며(Class I, A), PCI가 계획되지 않았더라도 심근허혈이 지속되거나, 혈청내 심근효소인 troponin이 증가되었거나, 다른 고위험 인자가 있을 때에도 tirofiban이나 eptifibatide를 아스피린이나 헤파린에 추가하여 투여해도 된다(Class IIa, A)라고 추천하고 있다.

Tirofiban은 혈소판의 응집에 관여하는 주요한 혈소판 표면 수용체인 혈소판 GP IIb/IIIa 수용체에 대한 강력하고 특이적인 비펩타이드성 길항제이다. Tirofiban은 파이브로겐이 GP IIb/IIIa 수용체에 결합하는 것을 방해하여 혈소판들의 cross-linking을 억제함으로써 혈소판 응집을 억제한다고 알려져 있으며, 투여 후 30분에 혈소판의 응집이 90%정도 억제되며, 투여하는 동안 계속 지속된다고 알려져 있다.

따라서 tirofiban투여의 여러 장점들이 인정되어 있고, 국내에서도 급성관동맥 증후군 환자에서 tirofiban을 보편적으로 사용하고 있는 실정이나 아직 tirofiban투여로

인한 합병증에 관한 연구는 거의 없어 저자들은 본원에 급성관동맥 증후군으로 내원하여 tirofiban을 투여 받은 환자에서 합병증의 빈도, 종류를 조사하고, 나이와 성별, PCI 여부, 시술접근 방법, 신기능에 따른 차이가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2002년 5월부터 2003년 8월까지 본원 순환기내과로 내원한 급성관동맥 증후군(불안정형 협심증과 비ST절 상승 심근경색증)으로 tirofiban(Aggrastat®, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA) 투여 받은 261명(남자 150명, 여자 111명)을 대상으로 후향적으로 조사하였다.

대상 환자는 불안정형 협심증이나 비 ST절 상승 심근경색증으로 진단된 환자 즉, 흉통이 증가되거나, 안정시 또는 경한 활동 시에도 흉통이 지속되거나 재발되고, 심전도상 심근허혈의 소견을 보이거나, 심근효소의 증가, 이전에 관상동맥 질환의 증거가 있는 환자들이었으며, 지속적인 ST절 상승을 보이거나, 위장관출혈이 있었던 환자, 혈소판 질환이나 혈소판 감소증이 있거나, 출혈성 뇌혈관 질환의 병력이 있거나, 비출혈성 뇌혈관질환, 일과성 뇌허혈 발작, 심한 심부전이나 cardiogenic shock 환자는 제외되었다. 모든 환자는 금기증이 없는 한 아스피린을 300 mg 투여 후 하루에 100 mg으로 투여하였고, 헤파린은 5,000단위 bolus정주 후 시간당 1000단위로 유지 후 aPTT(activated partial prothrombin time)를 60에서 85초를 유지하도록 조절하였다. Tirofiban의 투여량은 첫 30분은 0.4 μ g/kg/min 속도로, 그 이후에는 0.1 μ g/kg/min 속도를 유지하였고, 중증 신장에 환자(크레아티닌 청소율 <30 mL/min)는 통상 주입속도의 반으로 투여하였다. 투여기간은 대개 48에서 72시간까지 하였고, 경피적 관상동맥 중재술을 시행한 환자에서는 시술 후 최소 12에서 24시간까지 투여하였다. 모든 환자는 ACC/AHA guideline에 따라 베타차단제, nitrates, 칼슘차단제, 지질저하제 등을 투여하였다.

출혈의 정의는 TIMI(Thrombolysis in Myocardial Infarction) II criteria¹⁸⁾에 따라 소출혈(minor bleeding)은 혈색소 수치가 >3 g/dL 또는 <5 g/dL로 감소하거나, 육안적 혈뇨(gross hematuria), 혈성 객담(hemoptysis), 토혈(hematemesis)을 보이는 경우로 하였고,

대출혈(major bleeding)은 혈색소 수치가 >5 g/dL 감소하거나, 뇌출혈, 심낭출혈 및 심낭압진을 보이는 경우로 하였다. 혈소판 감소증은 tirofiban투여 전 정상 혈소판 수치를 보였다가 100,000/mm³이하로 감소한 경우로 하였고, 출혈로 인해 수혈한 경우를 조사하였다.

대상 환자들의 과거병력과 가족력, 흡연 유무, 혈청지질, lipoprotein(a), 입원 기간 중 peak troponin I(이하, TnI), peak creatinine kinase-MB(이하, CK-MB), C-reactive protein(이하, CRP), creatinine, brain natriuretic peptide(이하, BNP), 당뇨가 있는 경우는 HbA1c, 입원기간 등을 조사하였다.

측정치는 평균±표준편차나 각 해당질환의 유무로 표시하였고, 통계처리는 MS Windows®용 SPSS-PC 10.0 (statistical package for the social sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, U. S. A.)을 이용하여, 각 군의 빈도 비교는 카이제곱(chi-square) 검정법으로, 각 군의 평균 비교는 ANOVA(analysis of variance)와 unpaired t test로 검정하였으며, 각 변수간의 상관관계는 Pearson correlation test를 사용하였으며, 유의 수준은 p<0.05으로 하였다.

결 과

조사 대상자의 나이는 42~83세이었으며 조사 대상자 수는 모두 261명이었고, 이중 남자가 150명 여자가 111명이었다. 이 중 65세 이상인 경우가 144명(55%), 남자가 60명, 여자가 84명이었다. 조사 대상자의 위험인자, 임상적 진단 및 혈청 검사치는 다음과 같다(Table 1).

본 연구에서 관상동맥 조영술을 시행한 환자는 모두 195명(75%)이었으며, 이들의 특징은 다음과 같다(Table 2).

대상 환자 중 출혈의 합병증은 모두 27명(10.3%)이었으며, 수혈은 12명(4.6%), 혈소판 감소증은 3명(1.1%)에서 관찰되었다. 소출혈은 모두 21명(8%)에서 관찰되었는데, 이중 혈색소 감소를 보인 경우가 12명(4.6%), 흑색변이 3명(1.1%), 위궤양 출혈이 4명(1.5%), 혈뇨가 2명(0.8%)으로 나타났다. 대출혈은 모두 6명(2.3%)에서 나타났으며, 흑색변이나 위궤양 출혈로 인한 경우가 5명(1.9%), 지주막하 출혈과 뇌경막하 혈종을 보인 경우가 1명(0.4%)으로 나타났으며, 합병증으로 사망한

Table 1. Baseline clinical characteristics of subjects

n=261	
Age (years old)	64.5±11.1 (42-83)
≥65 (%)	144 (55.2)
Male (%)	150 (57.5)
Risk factors (%)	
Hypertension	126 (48.3)
Diabetes	78 (29.9)
Smoking	144 (55.2)
Dyslipidemia	192 (74)
Family history	18 (6.9)
Clinical diagnosis (%)	
Unstable angina	68 (24.1)
NSTEMI	198 (75.9)
Laboratory findings (mean±SD)	
Total cholesterol (mg/dL)	190.9± 42.9
HDL-cholesterol (mg/dL)	46.2± 12.5
LDL-cholesterol (mg/dL)	119.0± 37.9
Triglyceride (mg/dL)	111.3± 67.4
Lipoprotein(a) (mg/dL)	31.4± 29.1
BNP (pg/mL)	470.0±530.1
CRP (mg/dL)	3.1± 3.9
Peak CK-MB (ng/mL)	58.8± 95.0
Peak TnI (ng/mL)	15.4± 24.0
Creatinine (mg/dL)	1.3± 0.5
HbA1c (%)	7.6± 2.0
In-hospital days (mean±SD)	13.6± 8.0

NSTEMI: non-ST elevation myocardial infarction, BNP: brain natriuretic peptide, CRP: C-reactive protein, CK-MB: creatinine kinase-MB, TnI: troponin I, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein

Table 2. Characteristics of coronary angiogram and revascularization

n=195	
Coronary angiogram (%)	
Normal	15 (7.7)
1-vessel disease	66 (33.8)
2-vessel disease	42 (21.5)
3-vessel disease	72 (36.9)
Revascularization (%)	120 (46)
PCI	114 (58)
Trans-femoral	57
Trans-radial	57
CABG	6 (3)

PCI: percutaneous coronary intervention, CABG: coronary artery bypass graft

Table 3. Incidence of complication in subjects

	n=261
Bleeding (%)	27 (10.3)
Minor (TIMI criteria)	21 (8)
Hemoglobin drop >3 g/dL, <5 g/dL	12 (4.6)
Gross hematuria	2 (0.8)
Melena	3 (1.1)
Gastric ulcer bleeding	4 (1.5)
Major (TIMI criteria)	6 (2.3)
Melena, gastric ulcer bleeding	5 (1.9)
SAH, SDH	1 (0.4)
Transfusion (%)	12 (4.6%)
Thrombocytopenia (%)	3 (1.1)
Death due to complication	0

TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, SAH: subarachnoidal hemorrhage, SDH: subdural hemorrhage

에는 없었다(Table 3).

나이에 따른 합병증의 빈도를 알아보기 위해 65세를 기준으로 나누어 소출혈은 65세 미만에서 3명(2.6%), 65세 이상에서 18명(12.5%)의 빈도를 나타내어 고령에서 높은 빈도를 보였으나 통계학적 유의성은 없었고, 대출혈의 빈도는 65세 미만에서 0%, 65세 이상에서 6명(4.2%)의 빈도를 나타내어 역시 고령에서 높은 빈도를 나타내었으나 통계학적 유의성은 없었다($p=0.093$). 수혈의 빈도는 65세 미만에서 0%, 65세 이상에서 12명(8.3%)으로 나타났으나 역시 통계학적 유의성은 없었다($p=0.087$). 혈소판 감소증은 65세 미만에서 0%, 65세 이상에서 3명(2.1%)으로 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다($p=0.052$). 나이에 따른 입원기간은 65세 미만에서 11.9 ± 4.4 일, 65세 이상에서는 14.7 ± 9.5 일로 고령에서 입원기간이 다소 길었으나 통계학적 유의성은 없었다($p=0.065$).

성별에 따른 출혈의 빈도는 소출혈은 남자에서 12명(8%), 여자에서 9명(8.1%)으로 비슷한 빈도를 나타내었으며, 대출혈은 모두 여자에서 6명(5.4%)에서 나타났으나 통계학적 유의성은 나타나지 않았다($p=0.250$). 수혈의 빈도는 남자에서 3명(2%), 여자에서 9명(8.1%)으로 나타났으나 역시 통계학적 유의성은 없었다($p=0.204$). 혈소판 감소증은 남자에서 3명(2%), 여자에서 0%로 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다($p=0.575$).

관상동맥 조영술을 시행 받은 195명 중 경요골 접근으로 105명(54%), 경대퇴골 접근으로 90명(46%)을 시

Table 4. The incidence of complications according to access route and PCI or not

Complication	n (%)	n (%)	p
	Radial, 105 (54)	Femoral, 90 (46)	
Minor bleeding	9 (8.6)	6 (6.7)	0.774
Transfusion	3 (2.9)	3 (3.3)	0.912
Thrombocytopenia	0	3 (3.3)	0.276
Not PCI, 141 (54) PCI, 120 (46)			
Minor bleeding	6 (4.3)	15 (12.5)	0.168
Major bleeding	6 (4.3)	0	0.168
Transfusion	6 (4.3)	6 (5.0)	0.869
Thrombocytopenia	0	3 (2.5)	0.276

PCI: percutaneous coronary intervention

행하였으며, 두 접근 방법 차이에 따른 소출혈, 수혈, 혈소판 감소증의 빈도 차이는 없었으며, 전체 대상 환자 261명 중 시술을 시행하지 않은 군 141명(54%)과 혈관 재개통술을 시행한 군 120명(46%)간의 소출혈, 대출혈, 수혈, 및 혈소판 감소증의 빈도 역시 차이를 나타내지 않았다(Table 4).

출혈이 없는 군과 소출혈, 대출혈군간의 각 변수의 비교 시 대출혈군에서 creatinine의 농도가 3.3 ± 1.4 mg/dL로 출혈이 없는 군과 소출혈군의 1.2 ± 0.4 , 1.5 ± 0.5 mg/dL보다 통계학적으로 유의하게 증가되어 있었다($p=0.000$). 또한 입원기간에서도 대출혈 군에서 37 ± 41 일로 출혈이 없는 군의 12.5 ± 4.9 일, 소출혈 군의 18.6 ± 8.9 일보다 통계학적으로 유의하게 길었다($p=0.000$, 0.004). 수혈을 받은 군과 받지 않은 군과의 비교 시는 수혈을 받은 군에서 나이가 76.5 ± 6.5 세, 입원기간이 21.6 ± 10.3 일로 받지 않은 군의 64 ± 11 세, 13.2 ± 7.6 일보다 통계적으로 유의하게 많거나 길었다($p=0.026$, 0.033). 또한 입원 기간과 연관 있는 변수는 HDL-cholesterol은 음의 상관관계($r=-0.303$, $p=0.004$), CRP와 creatinine은 양의 상관관계($r=0.328$, $p=0.002$) ($r=0.485$, $p=0.000$) 나타내었다.

고 찰

급성관동맥 증후군 환자에서 glycoprotein(이하 GP) IIb/IIIa 수용체 차단제의 투여 시 최근의 연구들¹³⁻¹⁶⁾은 사망이나 심근경색증, 협심증의 재발을 더욱 감소시키는 것으로 나타남으로써 급성관동맥 증후군 환자의 치료에

새로운 전기를 마련하게 되었다.

PRISM-PLUS(The Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms) 연구¹³⁾에서는 Tirofiban과 heparin 병용투여군에서 대출혈의 빈도는 1.4%, heparin 단독투여군에서 0.8%를 보여 두 군 간에는 차이를 보이지 않았으며, 수혈의 빈도는 각각 4.0%, 2.8%를 보였으며, 중증 혈소판 감소증($<50,000/\text{mm}^3$)의 빈도는 0.5%로 대조군의 0.3%보다 높지 않게 나타나서 합병증의 증가는 가져오지 않으면서 주요 심장 사건의 빈도를 유의하게 낮추는 것으로 결론지었다.

PRISM(The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management) study¹⁴⁾에서는 tirofiban 투여군에서 48시간째 일차심장사건의 빈도를 32%나 감소시켰고, 30일째 사망률의 빈도를 38%나 감소시키는 것으로 나타났다. 또한 GP IIb/IIIa의 효과는 heparin과 함께 투여시 더 증가하는 것으로 나타났으며, 이러한 결과는 lamifiban을 사용한 다른 연구¹⁹⁾ 결과에서도 아스피린, heparin과 함께 GP IIb/IIIa를 함께 사용한 삼자요법시 특히 효과가 더 증가하는 것으로 보고되었다. 또한 Tirofiban과 heparin 병용투여군에서 대출혈의 빈도는 0.4%, heparin 투여군에서 0.4%를 보였으며, 소출혈의 빈도는 각각 2.0%, 1.9%, 수혈의 빈도는 각각 2.4%, 1.4%를 보였으며, 두 군 간에 차이를 보이지 않았으며, 중증 혈소판 감소증($<50,000/\text{mm}^3$)의 빈도는 0.4%로 대조군의 0.1%로 tirofiban 투여군에서 더 높게 나타났다.

RESTORE(The Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis) study¹⁵⁾에서는 대출혈이 2.4%로 대조군의 2.1%와 특별한 차이는 보이지 않았으며, 수혈은 3.5%, 혈소판 감소증은 1.1%로 나타났다. 또한 PURSUIT(The Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina : Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) study¹⁶⁾에서 출혈의 빈도는 eptifibatide투여군에서 소출혈은 12.9%, 대출혈은 10.6%로 대조군의 7.6%, 9.1%보다 통계적으로 유의하게 증가하였으나, 출혈성 뇌졸중의 빈도는 증가시키지 않은 것으로 나타났다.

본 연구에서 출혈의 합병증은 10.3%이었으며, 수혈은 4.6%, 혈소판 감소증은 1.1%로 관찰되었고, TIMI criteria에 의한 소출혈은 8%에서 관찰되었고, 대출혈

은 2.3%에서 나타났다. 이는 이전의 연구들¹³⁾¹⁵⁾의 소출혈의 빈도는 10.5%, 12%, 대출혈의 빈도는 1.4%, 2.4%, 수혈의 빈도는 4%, 3.5%와 비슷한 빈도를 보였다.

나이에 따른 합병증의 빈도는 소출혈과 대출혈, 수혈, 혈소판 감소증 모두 65세 이상에서 높은 빈도를 보였으나 통계학적 유의성은 없었다. 성별에 따른 소출혈, 대출혈, 수혈, 혈소판 감소증의 빈도 또한 차이가 나지 않았다. 대출혈군에서 creatinine의 농도가 $3.3 \pm 1.4 \text{ mg/dL}$ 로 출혈이 없는 군과 소출혈군의 1.2 ± 0.4 , $1.5 \pm 0.5 \text{ mg/dL}$ 보다 통계학적으로 유의하게 증가되어 있어 신기능이 저하된 환자에서는 tirofiban투여를 신중하게 고려해야 할 것으로 사료된다.

또한 급성관동맥 증후군 환자에서 tirofiban의 초기 치료의 이점이 확립되었으나, 급성 관동맥 증후군 환자에서 일률적으로 관상동맥 중재술을 시행할 것인지 아니면 보존적 치료를 해야 되는가에 대한 의문을 풀어주는 여러 연구들²⁰⁻²⁴⁾이 시행되었는데, TIMI IIIB연구²⁰⁾²¹⁾와 VANQWISH(The Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital) trial²²⁾에서는 초기에 침습적 치료가 모든 환자에서 항상 도움이 되지 않으며, 보존적 치료로도 비Q파 심근경색증 환자에서 도움이 된다고 하였으나, 저분자량 헤파린을 사용한 FRISC II(The FRagmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease) trial²³⁾와 GP IIb/IIIa를 사용한 TACTICS(Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-TIMI 18 연구²⁴⁾에서는 초기에 침습성 시술을 받은 군에서 사망, 심근경색증의 재발, 급성관동맥 증후군으로 재입원율이 유의하게 낮았으며, 6개월째 사망이나 심근경색증의 빈도는 침습적 치료군에서 유의하게 낮았다. 또한 troponin T 수치가 $\geq 0.01 \text{ ng/mL}$ 군에서 일차종결점의 빈도를 대조군보다 39%나 감소시켰으며, TIMI risk score²⁵⁾가 3 이상인 intermediate-risk와 high-risk군에서 유의한 효과를 나타내었다.

이러한 결과로 최근 ACC/AHA guideline¹⁷⁾에서는 불안정형 협심증이나 비ST절 상승 심근경색증 환자들 중 고위험군일 경우 즉, 약물 치료에도 불구하고 휴식시 또는 저장도의 활동시 흉통이나 허혈성 변화가 지속할 때, 혈청 troponin I or T가 증가시, 새로운 ST절 저하가 있을 때, 울혈성 심부전의 증상이 동반된 흉통이나

허혈성 변화가 지속할 때, 비침습적 스트레스 검사에서 고위험 소견을 보일 때, 좌심실 수축기 기능이 감소할 때, 혈액학적으로 불안정시, 심실빈맥이 지속할 때, 6개월 내에 관동맥 중재술을 시행 받았던 경우, 이전에 관상동맥 혈관우회로술을 시행한 경우는 즉시 초기에 침습적인 치료를 시행하여야 한다고 하였다.

이러한 배경으로 본 연구에서도 내원 48시간 내에 대부분의 환자에서 관상동맥 조영술을 시행하였으며, 시술 여부나 혈관접근 방식에 따른 합병증의 빈도 또한 조사하였으나 통계학적인 차이는 나타나지 않았다.

이상의 연구 결과 급성 관동맥 증후군으로 tirofiban을 투여 받은 환자에서 합병증의 빈도의 외국의 연구와 비슷하였으며, 고령, 성별, 시술여부나 혈관접근 방식에 따른 출혈의 합병증의 증가나 입원기간의 연장을 가져오지 않았으며, tirofiban은 65세 이상의 고령의 환자에서도 비교적 안전하게 투여할 수 있다고 사료된다.

요 약

배경 및 목적 :

최근의 연구들에서 급성 관동맥 증후군으로 관상동맥 중재술을 시행한 환자에서 tirofiban을 사용한 환자에서 주요한 심장사건의 유의한 감소를 보인다고 밝혀졌다. 그러나 급성 관동맥 증후군 환자에서의 tirofiban투여로 인한 합병증의 빈도에 대한 연구는 국내에서는 아직 충분치 않아, 급성 관동맥 증후군 환자에서 tirofiban 투여의 안전성에 대해 알아보하고자 하였다.

방 법 :

본원에서 2002년 5월부터 2003년 8월까지 급성 관동맥 증후군으로 tirofiban를 투여한 환자에서의 출혈의 발생률과 이로 인한 수혈, 혈소판 감소증 등의 빈도 등을 알아보고, 또한 성별과 나이, 시술여부, 신기능, 혈관 접근 방식에 따른 합병증의 빈도 차이를 비교하였다.

결 과 :

급성 관동맥 증후군으로 tirofiban을 투여 받은 환자는 모두 261명(남자 150명, 여자 111명)이었고, 조사 대상자의 나이는 38~83세, 평균 나이는 64.5 ± 11.1 세이었다. 출혈의 빈도는 소출혈은 21명(8.1%), 대출혈은 6명(2.3%), 혈소판 감소증은 3명(1.2%), 수혈은 12명(4.6%)이었다. 소출혈은 남녀에서 비슷한 빈도를 나타내었다(8% vs 8.1%). 대출혈은 여자에서 다소 높은

빈도를 나타내었으나, 통계학적 유의성은 보이지 않았다(5.4% vs 0%). 65세 이상을 기준으로 출혈의 빈도는 소출혈은 고령군에서 다소 높은 빈도를 나타내었으나 통계학적 유의성은 보이지 않았다(6.9% vs 1.2%). 대출혈도 고령에서 다소 높은 빈도를 나타내었으나, 통계학적 유의성은 보이지 않았다(2.3% vs 0%). 수혈과 혈소판 감소증의 빈도 또한 고령에서 높은 빈도를 나타내었으나, 통계적 유의성은 보이지 않았다(4.6% vs 0%, 1.2% vs 0%). 또한 시술여부나 혈관접근 방식 차이에 따른 합병증의 차이는 없었으며, 대출혈군의 신장기능이 3.3 mg/dL로 유의하게 저하되어 있었다.

결 론 :

급성 관동맥 증후군으로 tirofiban을 투여 받은 환자에서 고령으로 인한 출혈의 합병증의 증가나 입원기간의 연장을 가져오지 않았으며, 65세 이상의 고령의 환자에서도 비교적 안전하게 투여할 수 있다고 사료된다.

중심 단어 : 관동맥 질환 ; Tirofiban ; 안전성.

REFERENCES

- 1) Braunwald E, Mark DB, Jones RH, Cheitlin MD, Fuster V, McCauley KM, Edwards C, Green LA, Mushlin AJ, Swain JA. *Unstable angina: diagnosis and management clinical practice guideline 10*. Rockville, MD, Agency for the health care policy and research and the national heart, lung, and blood institute, public health service, U.S. department of health and human services. 1994;3:1-154.
- 2) Cannon CP. *Optimizing the treatment of unstable angina*. J Thromb Thrombolysis 1995;2:205-18.
- 3) Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Simtherman TC, Doherty JE 3rd, Schnaper HW, LeWinter MM, Linares E, Pouget JM, Sabharwal SC, Chesler E, DeMots H. *Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina*. N Engl J Med 1983;309:396-403.
- 4) Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostuk WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Sealey BJ, Tanser PH. *Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina*. N Engl J Med 1985;313:1369-75.
- 5) Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly G, Levy G, Pelletier E, Junneau M, Stasiak J, de Guise P, Pelletier GB, Rinzler D, Waters DD. *Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina*. N Engl J Med 1988;319:1105-11.
- 6) The RISC Group. *Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease*. Lancet 1990;336:827-30.
- 7) Theroux P, Waters DD, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. *Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina*. Circulation 1993;88:2045-8.
- 8) Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlan D,

- Wieczorek I, Fox KA, Chesebro JH, Strain J, Keller C. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. *Circulation* 1994;89:81-8.
- 9) Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: a meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811-5.
 - 10) de Feyter PJ, van den Brand M, Laarman G, van Domburg R, Serruys PW, Suryapranata H, Jaarman G. Acute coronary occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1991;83:927-36.
 - 11) Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, Hacker JA, Topol EJ. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:926-35.
 - 12) The EPIC 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.
 - 13) The Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management (PRISM-PLUS) Trial 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.
 - 14) The Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
 - 15) The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-53.
 - 16) PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patient with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
 - 17) Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.
 - 18) Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, Berke AD, Frederick M, Collen D, Feit F, Gore JM, Hillis LD, Lambrew CT. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *Ann Intern Med* 1991;115:256-65.
 - 19) The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin or both in unstable angina. *Circulation* 1998;97:2386-95.
 - 20) The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:1545-56.
 - 21) Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, Thompson B, Willerson JT, Braunwald E. One-year results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIIB clinical trial: a randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1643-50.
 - 22) Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, Wexler LF, Kleiger RE, Pepine CJ, Ferry DR, Chow BK, Lavori PW. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998;338:1785-92.
 - 23) The FRagmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicenter study. *Lancet* 1999;354:708-15.
 - 24) Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, de Lucca PT, di Battiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
 - 25) Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.