

급성 관동맥 증후군 환자에서 예후 지표로서 N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide의 유용성

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 심혈관센터 순환기내과

백경기 · 전은석 · 이 일 · 김성해 · 김제상 · 송필상 · 류동열 · 최진호 · 성지동
이상철 · 박승우 · 권현철 · 김준수 · 김덕경 · 이상훈 · 홍경표 · 박정의

N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as a Prognostic Marker in Acute Coronary Syndrome

Kyung Kee Baek, MD, Eun-Seok Jeon, MD, IL Rhee, MD, Sung Hea Kim, MD, Je Sang Kim, MD, Pil Sang Song, MD, Dong Ryeol Ryu, MD, Jin Ho Choi, MD, Ji Dong Sung, MD, Sang-Chol Lee, MD, Seung Woo Park, MD, Hyun-Cheol Gwon, MD, June Soo Kim, MD, Duk-Kyung Kim, MD, Sang Hoon Lee, MD, Kyung Pyo Hong, MD and Jeong Euy Park, MD

Division of Cardiology, Cardiovascular Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Biochemical markers are useful for the prediction of cardiac events in patients with acute coronary syndrome (ACS). The N-terminal fragment of the BNP prohormone (NT-proBNP), which is synthesized by cardiac ventricles in response to increased wall stress, may be a prognostic marker in ACS. The relation between the NT-pro BNP levels on admission and major adverse cardiovascular events (MACEs) were assessed in a cohort of patients with ACS. **Subjects and Methods** : Between October 2002 and April 2004, blood samples for the determination of NT-proBNP level were obtained on admission from 78 patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI), 32 with non-ST elevation MI (NSTEMI) and 66 with unstable angina (UA). Patients were followed concerning MACEs (death, MI, heart failure, stroke and revascularization) for a median of 7 months in median. **Results** : 22 patients (13%) had events. The mean NT-proBNP level was significantly lower in the event-free survivors than in those with events (1342 ± 1598 versus 6129 ± 6522 pg/mL, $p < 0.0001$). The optimal cut-off value of the NT-proBNP level using a receiver-operating-characteristic curve was 1445 pg/mL. The unadjusted risk ratio of patients with an NT-proBNP level greater than the threshold was 7.0 (95% confidence interval, 2.6 to 19.0). In a multivariate Cox regression model, including clinical background factors and other biochemical markers, the NT-proBNP level was the most powerful indicator of MACEs (risk ratio, 8.0 [95% confidence interval, 1.7 to 37.1]). The coronary angiographic Gensini score was also a predictor of prognosis in ACS (risk ratio, 3.8 [95% confidence interval, 1.0 to 14.0]). **Conclusion** : A single measurement of the NT-proBNP level on admission appears to be useful as a prognostic factor in the prediction of MACEs in patients after ACS. (Korean Circulation J 2004;34(11):1070-1081)

KEY WORDS : B-type natriuretic peptides ; Prognosis.

논문접수일 : 2004년 8월 17일

심사완료일 : 2004년 9월 7일

교신저자 : 전은석, 135-710 서울 강남구 일원동 50번지 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

전화 : (02) 3410-3448, 3419 · 전송 : (02) 3410-3849 · E-mail : esjeon@smc.samsung.co.kr

서 론

급성 관동맥 증후군은 죽상경화반의 파열 및 변화된 관상동맥 운동능, 염증반응, 혈소판의 응집과 혈전형성에 의해 임상적으로 불안전 협심증, 비 ST 분절 상승 심근 경색, ST 분절 상승 심근 경색으로 발현된다.¹⁾

급성 관동맥 증후군의 예후는 불가역적인 심근손상과 허혈 및 경색에 의한 혈액학적 변화, 동맥경화성 혈관 질환의 범위와 속도 등에 의해 결정되는데, 불량한 예후를 예측할 수 있는 위험인자로는 임상병력, 심전도 소견, 심근 경색과 심근기능장애, 신장기능장애, 염증반응의 활성화 등이 알려져 있다. 최근 B-type natriuretic peptide (BNP)가 급성 관동맥 증후군의 예후 지표로 사용 가능성이 보고되고 있다.²⁻⁴⁾

BNP는 심실벽의 증가된 압력과 긴장에 반응하여 주로 심실에서 생산되는 호르몬으로 혈압과 혈장량, 나트륨 균형의 조절에 관여한다. BNP는 proBNP의 형태로 심근세포에서 생성, 혈액에 분비된 후, 혈액 속에서 BNP와 N-terminal proBNP(NT-proBNP)로 분리된다. 혈중 BNP치는 심부전 환자에서 증가하고 좌심실의 기능장애 정도에 비례하여 증가하고,⁵⁾⁶⁾ 급성 심근경색증과 불안정형 협심증에서도 증가한다. 특히, 급성 심근경색 후 좌심실기능저하를 반영하고 불량한 예후와 관련이 있다고 보고된다.⁸⁻¹¹⁾ ST분절 상승 심근경색환자에서 예후예측 인자로서 혈중 NT-proBNP치가 유용하고, BNP와 비교하였을 때 NT-proBNP가 더 우수한 것으로 보고된다.¹⁰⁾ 또 급성 관동맥 증후군환자의 단기예후를 평가하는데 심근 괴사의 표지자이며 전통적인 위험인자로 알려져 있는 troponin I를 통계적으로 보정한 후에도 혈중 NT-proBNP치는 예측인자로서 유용하다고 보고되었다.¹²⁾ 최근 대규모의 급성 관동맥 증후군 환자에서 예후 평가지표로서 혈중 NT-proBNP치의 유용성이 입증된 바 있다.¹³⁾¹⁴⁾ 국내에서는 비 ST분절 상승 급성 관동맥 증후군환자에서 심근허혈의 범위와 혈중 NT-proBNP치와의 관계에 대한 보고가 있었으나¹⁵⁾ 예후 예측인자로서 혈중 NT-proBNP치의 유용성에 관한 보고는 아직 없었다.

이에 본 저자들은 급성 관동맥 증후군으로 심장내과 중환자실에 입원한 환자를 대상으로 혈중 NT-proBNP치를 측정하고 치료 후 발생하는 major adverse cardiovascular events(MACEs)를 추적 관찰하여 다른 임

상적, 전기생리학적, 생화학적 지표들과 비교하여 급성 관동맥 증후군 환자의 예후 판단에 입원 시 측정된 혈중 NT-proBNP치가 유용한 지표로 사용될 수 있는지를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2002년 8월부터 2004년 4월까지 급성 관동맥 증후군 즉, 불안정형 협심증(UA), 비 ST분절 상승 심근경색증(NSTEMI) 또는 ST분절 상승 심근경색증(STEMI)으로 진단 받아 삼성 서울 병원 심장내과 중환자실에 입원한 환자 176명을 대상으로 하였다. UA는 Brauwald 분류중 class IIIB로 정의하였고,¹⁶⁾ NSTEMI는 흉통과 troponin I 수치가 1.5 ng/mL 이상, 심전도상 0.1 mV 이상의 ST분절 상승이 없는 경우로, STEMI는 흉통과 troponin I 수치가 1.5 ng/mL 이상, 심전도상 0.1 mV 이상의 ST분절 상승이 있는 경우로 정의하였다. 모든 환자에서 입원 후 7일 이내에 심장초음파 검사와 심혈관 조영술을 시행하였다. 나이가 20세 미만이거나 90세 이상, 혈중 크레아티닌 수치가 2.0 이상인 환자는 연구대상에서 제외하였다. 입원 후 환자들은 Killip class¹⁷⁾에 따라 전향적으로 분류하였고, 의무기록과 개인 면담을 통해서 심근경색, 협심증, 심부전, 당뇨병, 고혈압, 뇌졸중, 고지혈증, 흡연력 등의 과거병력 여부를 확인하였다. 입원 후부터 모든 환자를 대상으로 심혈관 질환으로 인한 사망, 심근 경색, 심부전, 뇌졸중, 혈관개통여부와 같은 major adverse cardiovascular events(MACEs)의 발생여부를 추적 관찰하였다. 추적 관찰 방법으로는 전화와 입원력 및 의무기록을 이용하였다

방 법

혈중 NT-proBNP치 측정

혈중 NT-proBNP치는 30분 이상 침상에서 안정을 취하고 난 후 정맥혈을 채취하여 Lithium heparin 용기에 담아서 15분간 원심 분리시켰고, 분리된 혈장은 측정 전까지 -70도에서 냉동 보관한 후, Elecsys proBNP reagent kit(Roche Diagnostic, USA)와 Elecsys 2010(Roche Diagnostics, USA)를 이용하여 농도를 측정하였다. Sample시기는 0~7일(중앙값 1일)까지로

하였고, 7일 이후에 측정된 값은 분석에서 제외시켰다. 급성 관동맥 증후군의 생화학 지표인 troponin I, CRP, CK-MB와, creatinine를 비롯한 기본적인 생화학 검사를 시행하였다. 크레아티닌 청소율은 Cockcroft and Gault equation $\{(140 - \text{age}) \times [\text{weight (kg)}]\} / \text{serum creatinine (mg/dL)}$ 을 이용하여 계산하였다.

심장초음파검사

입원 7일 이내에 심초음파 장비를 이용하여 경흉부 심초음파 검사를 시행하였다. 좌심실 구혈율과 좌심방 직경, 좌심실의 이완기말과 수축기말 내경을 측정하였고, 국소적 벽 운동 장애 여부를 관찰하였다. 국소적 벽 운동장애는 Wall motion score index (WMSI)를 이용하여 반정량화하였다. 즉, 좌심실을 16분절로 나누고 각 분절의 수축력을 육안적 소견에 따라 normal은 1점, hypokinesia는 2점, akinesia는 3점, dyskinesia는 4점, aneurysm은 5점으로 벽 운동 점수를 매겨서 벽 운동 점수의 합을 관찰한 분절 수로 나눈 값을 WMSI로 하였다 (Fig. 1).

혈관조영술

입원 7일 이내에 관동맥조영술을 시행하였다. 심근 허혈

의 범위는 Gensini score¹⁸⁾로 반정량화하였다. Gensini score는 관동맥 조영상 관상동맥의 협착 정도에 따라 25% 협착은 1점, 50% 협착은 2점, 75% 협착은 4점, 90% 협착은 8점, 99% 협착은 16점, 100% 협착은 32점으로 협착 점수(stenosis score)를 매기고, 심근의 영역에 분포한 각 관상동맥의 기능적 중요성을 감안하여 좌 주간부 관동맥은 5배수, 좌전하행지 관동맥의 근위부는 2.5배수, 좌선회지 관동맥의 근위부는 2.5배수, 좌전하행지 관동맥의 중간부는 1.5배수, 우측 관상동맥과 좌전하행지 관상동맥의 원위부, 후측부 혈관, 변연부 혈관등은 1배수, 나머지 혈관은 0.5배수로 기능적 중요도 점수(significance score)를 매겨서 협착 점수와 기능적 중요도 점수를 곱한 값의 합으로 계산하였다 (Fig. 1).

통계 분석

통계 분석은 SPSS 11.0을 이용하였다. 자료들은 평균±표준편차로 표시하였다. MACEs 발생군과 발생하지 않은 군 간의 비교 및 혈중 NT-proBNP치의 cut-off 수치에 따른 두 그룹간의 비교에서 수치 척도는 t-test, 범주형 변수는 chi-square를 사용하였다. MACEs에 대한 혈중 NT-proBNP치의 cut-off 수치는 Re-

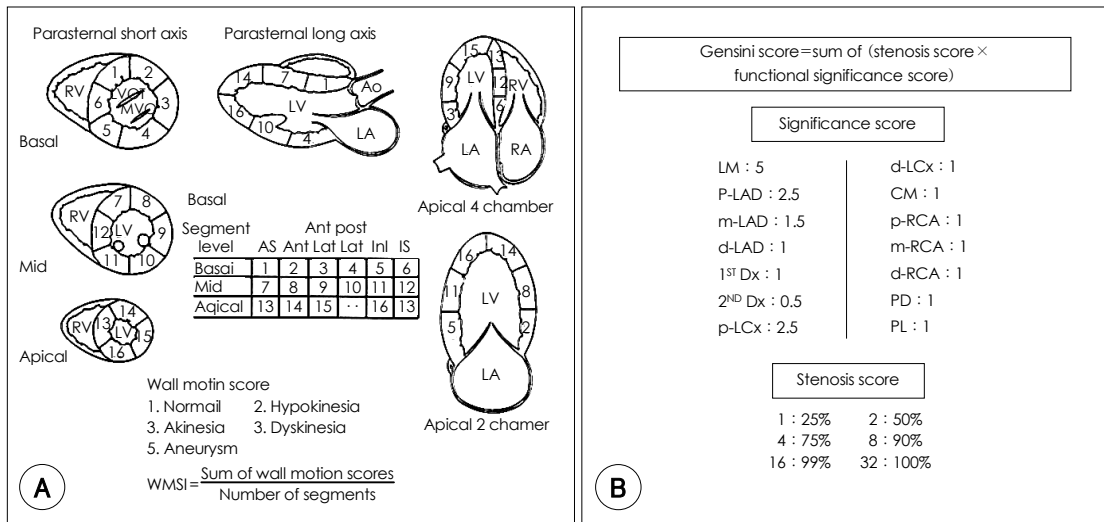


Fig. 1. Estimation of extent of myocardial ischemia by echocardiographic wall motion score index (A) and coronary angiographic Gensini score (B). LVOT: left ventricular outflow tract, MVO: mitral valve orifice, Ao: aorta, WMSI: wall motion score index, LA: left atrium, RA: right atrium, LV: left ventricle, RV: right ventricle, LM: left main, LAD: left anterior descending, Dx: diagonal, OM: obtuse marginal, RCA: right coronary artery, PD: posterodescending, PL: posterolateral, p-: proximal, m-: mid, d-: distal.

ceiver Operating Characteristics(ROC) 분석을 통해서 결정하였다. 혈중 NT-proBNP치와 다른 수치 척도 (troponin I, CRP, WMSI, Gensini score, Ccr 등)와의 상관관계는 Pearson 상관 관계 분석을 사용하였다. 혈중 NT-proBNP치와 MACEs의 관계는 Kaplan-Meier plots를 이용하였고, 그룹간의 event-free survival은 log rank test을 사용하였다. Univariate Cox proportional hazard regression을 통해서 혈중 NT-proBNP치를 비롯한 MACEs에 영향을 미칠 수 있는 위험 요인들을 결정하였고, p 값이 0.25 이하로 나온 모든 변수를 혈중 NT-proBNP치의 위험도를 줄일 수 있는 혼란 변수로 간주하여 multivariate Cox proportional hazard regression에서 모두 포함시켜 forward stepwise selection방법으로 분석하였다. p 값이 0.05 미만 일 때 통계적으로 유의한것으로 간주하였고, 비교 위험도는 95% 신뢰구간으로 제시하였다.

결 과

급성 관동맥 증후군의 분류에 따른 특징

대상 환자는 176명으로 STEMI 78명, NSTEMI 32명, UA 66명이었다. 질환별 평균 연령과 혈중 NT-proBNP치, 좌심실 구혈율, 크레아티닌 청소율은 STEMI 군의 경우 각각 60±11세, 2290±3658 pg/mL, 47±13%, 79.8±28.9 ml/min 이었고, NSTEMI 군은 각각 67±12세, 3076±3686 pg/mL, 49±16%, 69.9±26.3 ml/min 이었으며, UA은 64±10세, 979±1576 pg/mL, 53±14%, 74.4±24.5 ml/min 이었다. NSTEMI에서 다른 군에 비해 평균 연령과 혈중 NT-proBNP치가 높았고, 크레아티닌 청소율은 낮았다(Table 1).

혈중 NT-proBNP치와 다른 연속변수들과의 상관관계는, 연령이 증가할수록(p=0.009), Killip class가 증가할수록(p<0.0001), 크레아티닌 청소율이 감소할수록

Table 1. Characteristics of patients with acute coronary syndrome

Variable	STEMI (n=78)	NSTEMI (n=32)	UA (n=66)
Age, y*	60 ± 11	67 ± 12	64 ± 10
Men, %	75.6	56.2	60.6
Current smoking, %	41.0	25.0	25.8
Hypercholesterolemia, %	9.0	3.1	9.1
Previous cardiovascular disease			
Hypertension, %	51.2	46.9	65.2
Diabetes mellitus, %	30.7	37.5	31.8
Angina pectoris, %	5.1	6.3	19.7
MI, %	6.4	15.6	16.7
Heart failure, %	2.6	12.5	3.0
Stroke, %	7.7	3.1	1.5
Killip class > I on admission, %	25.6	18.8	0
Primary/planned PCI, %	89.7	62.5	60.6
CABG, %	3.0	21.9	31.8
Treatment at admission			
Inotropics, %	9.0	6.3	1.5
Diuretics, %	26.9	28.1	19.7
ACEIs, %	74.4	53.1	50
Beta-blockers, %	60.3	43.8	65.1
Creatinine clearance, mL/min*	79.8± 28.9	69.9± 26.3	74.4± 24.5
LVEF, %*	47 ± 13	49 ± 16	53 ± 14
NT-proBNP, pg/mL*	2290 ±3658	3076 ±3686	979 ±1576

*: Mean±SD. STEMI: ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI: non-ST segment elevation MI, UA: unstable angina, PCI: percutaneous coronary intervention, CABG: coronary artery bypass grafting, ACEIs: angiotensin converting enzyme inhibitors, NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

($p < 0.0001$), 좌심실 구혈율이 감소할수록($p < 0.0001$), WMSI가 증가할수록($p < 0.0001$), Gensini score가 증가할수록($p < 0.0001$), CRP가 증가할수록($p < 0.0001$), 좌심실의 이완기말 내경이 클수록($p < 0.0001$) 혈중 NT-proBNP치가 증가하였다. 급성 심근 경색환자에서 혈중 troponin-I와 혈중 NT-proBNP치와는 유의한 상관관계가 없었다.

혈중 NT-pro BNP치의 Receiver-operating-characteristics(ROC) curve 분석

176명의 급성 관동맥 증후군환자에서 MACEs에 대한 혈중 NT-proBNP치의 ROC curve를 분석한 결과, 95%의 신뢰 구간을 기준으로 하여 area under the curve는 0.789이었으며, 가장 적절한 cut-off 수치는 1445 pg/mL였는데, 그 민감도와 특이도, 정확도는 각각 77%, 70%, 70%였다(Fig. 2).

혈중 NT-proBNP치의 cut-off 수치에 따라 1445 pg/mL 이상군과 미만군으로 나누어서 양군을 비교하였을 때, 1445 pg/mL 이상군에서 NSTEMI이 유의하게 더 많았고, UA은 더 적었다. 과거력상 당뇨병과 심부전이 있는 환자가 1445 pg/mL 이상군에 유의하게 많았고, 심전도상 0.1mV 이상의 ST분절 하강이 있는 환자, Killip class가 2 이상인 환자, 입원시 수축촉진제와 이노제, 베타 차단제를 사용한 환자가 1445 pg/mL 이상군에서 유의하게 많았다. 또한 혈중 NT-proBNP치가

1445 pg/mL 이상인 환자군에서 크레아티닌 청소율과 좌심실 구혈율이 유의하게 낮았고, WMSI와 Gensini score, CRP치는 높았다. Troponin I 치는 1445 pg/mL 이상군에서 더 높게 측정되었으나 통계적 유의성은 없었고, 연령, 성별, 흡연 여부, 고지혈증의 유무, 과거력상 고혈압과 협심증 및 심근경색 유무, 심전도상 ST분절 상승과 Q파 유무는 양 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 2).

입원 초기 혈중 NT-proBNP치와 MACEs와의 관계분석

7개월(1~20개월) 간의 중간 추적기간 동안 176명의 급성 관동맥 증후군 환자 중 22명에서 MACEs가 발생하였는데, 사망 4예, 심부전으로 입원 9예, 급성 심근 경색 발생 1예, 뇌졸중 2예, 재협착으로 인한 혈관계통술 6예 이었다. MACEs가 발생하지 않은 환자군보다 발생한 환자군에서 혈중 NT-proBNP치가 유의하게 높았다(1342 ± 1598 pg/mL versus 6129 ± 6522 pg/mL, $p < 0.0001$). MACEs발생군에서 NSTEMI가 유의하게 더 많았고, 불안정형 협심증은 더 적었다. 또한 과거력상 당뇨병을 갖고 있는 환자와 Killip class 2 이상 환자, 입원시 이노제를 사용한 환자가 MACEs발생군에서 유의하게 더 많았다. 그리고 MACEs발생군에서 WMSI와 Gensini score, CRP치가 더 높았고, 크레아티닌 청소율과 좌심실 구혈율은 더 낮았다(Table 3).

STEMI에서 MACEs발생군과 발생하지 않은 군의 혈

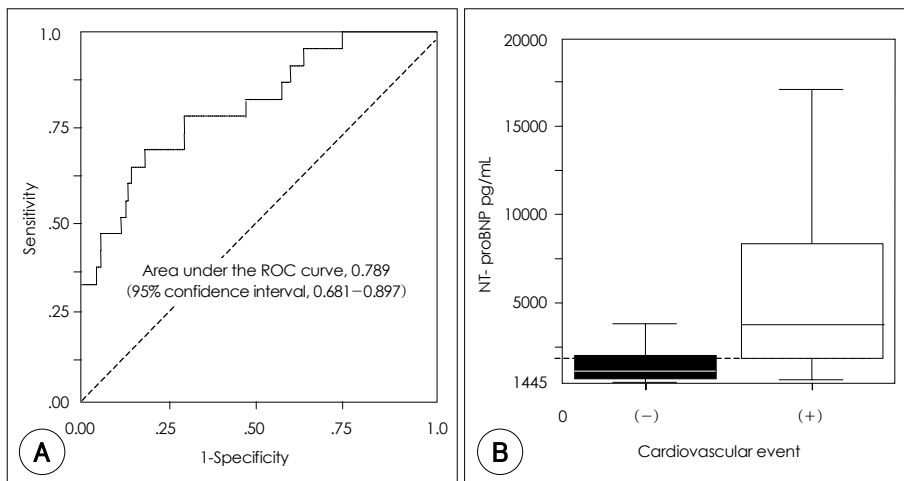


Fig. 2. Receiver operating characteristics (ROC) curve concerning major adverse cardiovascular events for NT-proBNP on admission (A) and cut-off value of NT-proBNP for cardiac events (sensitivity: 77%, specificity: 70%, positive predictive value: 36%, accuracy: 70%) (B).

Table 2. Analysis of factors affecting MACEs following ACS

Variable	Event (+) (n=22)	Event (-) (n=154)	p
Age, y*	64 ± 12	62 ± 11	0.375
Men, %	63.6	66.8	0.375
Diagnosis at admission			
STEMI, %	50	43.5	0.566
NSTEMI, %	36.4	15.6	0.018
UA, %	13.6	40.9	0.013
Current smoking, %	22.7	33.8	0.301
Hypercholesterolemia, %	4.5	8.4	0.528
Previous cardiovascular disease			
Hypertension, %	59.0	55.2	0.731
Diabetes mellitus, %	68.2	27.3	<0.0001
Angina pectoris, %	4.5	11.7	0.313
MI, %	18.2	11.0	0.334
Heart failure, %	9.1	3.9	0.274
Stroke, %	4.5	4.5	0.371
Killip class > I on admission, %	36.4	11.7	0.002
Medication at admission			
Inotropics, %	13.6	4.5	0.085
Diuretics, %	50	20.8	0.003
ACEI, %	68.2	60.4	0.483
Beta blockers, %	59.7	59.7	0.643
Creatinine clearance, mL/min*	63.2 ± 20.2	77.7 ± 27.4	0.017
LVEF, %*	41.6 ± 14.2	50.9 ± 13.7	0.004
WMSI*	1.75 ± 0.59	1.49 ± 0.45	0.023
Gensini score*	67.0 ± 41.7	38.7 ± 32.9	0.014
NT-proBNP, pg/mL*	6129 ± 6522	1342 ± 1598	<0.0001
CRP, mg/L*	4.78 ± 5.64	1.61 ± 3.58	0.007

*: Mean ± SD. MACEs: major adverse cardiovascular events, ACS: acute coronary syndrome, STEMI: ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI: non-ST segment elevation MI, UA: unstable angina, ACEIs: angiotensin converting enzyme inhibitors, WMSI: wall motion score index, NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

중 NT-proBNP치는 6758 ± 7950 pg/mL와 1556 ± 1471 pg/mL로 양군간에 유의한 차이를 보였다(p < 0.0001). NSTEMI에서 MACEs 발생군과 발생하지 않은 군의 혈중 NT-proBNP치는 각각 5499 ± 5026 pg/mL와 1178 ± 1680 pg/mL로 유의한 차이를 보였다(p < 0.0001). NSTEMI 환자군과(6157 ± 5655 pg/mL versus 2049 ± 2045 pg/mL, p = 0.004), UA 환자군(3746 ± 2833 pg/mL versus 846 ± 1399 pg/mL, p = 0.001) 역시 MACEs 발생군이 발생하지 않은 군 보다 혈중 NT-proBNP치는 유의하게 증가하였다.

Event-free survival rate는 혈중 NT-proBNP치가 cut-off치(1455 pg/mL) 미만인 환자군에서보다 이

상인 환자군에서 유의하게 낮았다(Fig. 3).

모든 급성 관동맥 증후군환자에서 혈중 NT-proBNP치가 cut-off치 이상(≥1445 pg/mL)인 환자들의 미만인 환자들에 대한 비교위험도는 7.00(95% 신뢰구간, 2.57-19.0)였다. STEMI만을 대상으로 했을 때 cut-off치 이상인 환자들의 비교위험도는 4.18(95% 신뢰구간, 1.11-15.8)이었고, NSTEMI 경우, cut-off치에 따른 비교위험도는 10.9(95% 신뢰구간, 2.35-50.5)이었다. NSTEMI와 UA에서는 cut-off치 이상의 NT-proBNP치는 위험인자로서 통계적 유의성이 없었다.

급성 관동맥 증후군환자를 질환별로 나누어서 각각의 cut-off치와 그에 따른 비교 위험도를 살펴보면,

Table 3. Characteristics of patients with NT-proBNP levels greater or less than the cut-off value at baseline*

Variable	N-BNP <1445 pg/mL	N-BNP ≥ 1445 pg/mL	p
Age, y [†]	61 ± 10	65 ± 13	0.055
Men, %	70.5	59.4	0.131
STEMI, %	40.2	51.6	0.144
NSTEMI, %	13.4	26.6	0.029
UA, %	46.4	21.9	0.001
Current smoking, %	33.0	31.3	0.808
Hypercholesterolemia, %	8.9	6.3	0.528
Previous cardiovascular disease			
Hypertension, %	51.8	62.5	0.169
Diabetes mellitus, %	26.8	42.2	0.036
Angina pectoris, %	11.6	9.4	0.646
MI, %	11.6	12.5	0.860
Heart failure, %	0.9	10.9	0.002
ECG findings			
ST-elevation, %	40.2	51.6	0.144
ST-depression, %	4.5	14.1	0.024
Q-wave change, %	9.8	6.3	0.414
Killip class > I on admission, %	5.4	31.3	<0.0001
Medication at admission			
Inotropics, %	1.8	12.5	0.003
Diuretics, %	10.7	48.4	<0.0001
ACEIs, %	61.6	60.9	0.930
Beta blockers, %	67.0	45.3	0.005
Creatinine clearance, mL/min [†]	81.7 ± 23.4	65.8 ± 29.9	<0.0001
LVEF, % [†]	54.1 ± 12.0	42.8 ± 14.3	<0.0001
WMSI [†]	1.36 ± 0.38	1.80 ± 0.48	<0.0001
Gensini score [†]	34.1 ± 30.9	53.9 ± 37.3	<0.0001
Troponin I, μg/L [†]	25.9 ± 61.0	47.2 ± 94.4	0.078
CRP, mg/L [†]	1.19 ± 3.25	3.35 ± 4.69	0.003

*: as compared with patients with NT-proBNP <1445 pg/mL at baseline. †: Mean ± SD. STEMI: ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI: non-ST segment elevation MI, UA: unstable angina, ACEIs: angiotensin converting enzyme inhibitors, WMSI: wall motion score index; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, ECG: electrocardiogram, LVEF: left ventricular ejection fraction, CRP: C-reactive protein

STEMI 경우, 혈중 NT-proBNP의 cut-off치는 1445 pg/mL로 모든 급성 관동맥 증후군환자를 대상으로 하였을 때와 다르지 않았다. NSTEMI의 cut-off치는 1380 pg/mL이었고, cut-off치 이상인 환자들과 미만인 환자들에 대한 비교위험도는 10.9(95% 신뢰구간, 2.35-50.5)로 기준을 1445 pg/mL로 하였을 때와 차이가 없었다. NSTEMI를 대상으로 한 혈중 NT-proBNP의 cut-off치는 2530 pg/mL이었고, cut-off치 이상인 환자들과 미만인 환자들에 대한 비교위험도는 5.73(95% 신뢰구간, 1.15-28.5)이었다. UA 경우, 혈중 NT-proBNP

의 cut-off치는 981 pg/mL이었으나, cut-off치 이상의 NT-proBNP는 위험인자로서 통계적인 유의성이 없었다. 입원시 신장 기능 장애가 있는 환자들에서 혈중 NT-proBNP치가 cut-off치 이상인 환자들과 미만인 환자들에 대한 비교위험도는 6.23(95% 신뢰구간, 1.41-27.5)이었다.

MACEs 예측인자들의 분석

단변량 회귀 분석을 통해서 급성 관동맥 증후군환자의 MACEs에 대한 예측인자로서 통계적으로 유의한 것

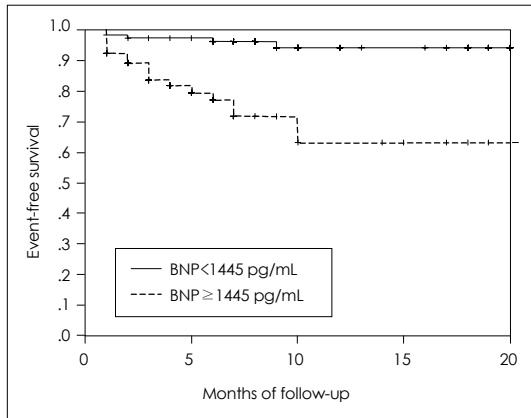


Fig. 3. Kaplan-Meier estimate of cardiovascular event-free survival for patients with acute coronary syndromes according to cut-off value of NT-proBNP at baseline ($p < 0.0001$).

은 기저질환으로서 당뇨병이 있는 경우, 심전도상 ST분절 하강이 있는 경우, 입원시 Killip class가 2 이상인 경우, 입원시 이뇨제를 사용한 경우, 신장 기능 장애가 있는 경우, 좌심실 구혈율이 40% 미만인 경우, 심초음파검사서 WMSI가 2 이상인 경우, 혈관조영술에서 Gensini score가 40 이상인 경우, CRP가 5 mg/L 이상인 경우 등이 있었다. 그리고 통계적으로 유의한 예측인자 가운데 가장 비교위험도가 높은 것은 혈중 NT-proBNP치 수치가 1445 pg/mL 이상인 경우였다. 단변량 회귀 분석을 통해서 얻은 유의한 예측인자들 뿐만 아니라, 연령, 성별, 고혈압 병력, 심근 경색 병력, 심부전 병력 등과 같은 혈중 NT-proBNP치 수치에 영향을 미칠 수 있는 변수들과 p 값이 0.25 이하인 변수들을 모두 포함하여 다중 회귀 분석을 하였다. 그 결과 혈중 NT-proBNP치는 변함없이 통계적으로 유의하게 MACEs와 연관이 있었는데, 혈중 NT-proBNP치가 cut-off 수치 이상인 환자들과 미만인 환자들에 대한 비교위험도가 8.01(95% 신뢰구간, 1.73-37.1)로 오히려 보정후에 더 증가하였다. 또한 기저질환으로서 당뇨병을 갖고 있는 경우와, Gensini score가 40 이상인 경우도 MACEs에 대한 예측인자로서 통계적으로 유의하였다(Table 4).

입원시 심부전의 임상 증상이 없었던(Killip class I) 환자 가운데 13명이 추적 기간동안 MACEs가 발생하였다. Killip class I인 환자군에서 혈중 NT-proBNP치가 cut-off치 이상인 환자들과 미만인 환자들에 대한 비교위험도는 5.00(95% 신뢰구간, 1.67-14.9)이었다.

그리고 연령, 좌심실 구혈율, 심전도상 ST분절 하강, 당뇨병유무 등과 같은 독립적인 예측인자들에 대해 보정한 후에도 혈중 NT-proBNP치는 통계적으로 유의하게 MACEs와 연관이 있었으며, 혈중 NT-proBNP치가 cut-off치 이상인 환자들과 미만인 환자들에 대한 비교위험도는 3.62였다(95% 신뢰구간, 1.20-10.9). 모든 급성 관동맥 증후군 환자를 대상으로한 분석에서 MACEs에 대해 유의한 예측인자였던 당뇨병은 심부전의 증거가 없는 Killip class I 환자를 대상으로 하였을 때도 비교위험도가 3.67(95% 신뢰구간, 1.22-11.0)로서 통계적으로 유의한 예측인자였다. 그러나, 이 환자군에서 Gensini score는 예측인자로서 통계적 유의성이 없었다.

NSTEMI에서 혈중 NT-proBNP치와 WMSI, Gensini score와의 관계는, WMSI와 Gensini score가 증가할수록 혈중 NT-proBNP치가 증가하였다($p=0.003$, $p < 0.0001$). WMSI는 MACEs발생군과 발생하지 않은 군간에 유의한 차이는 없었고, Gensini score는 61.9 ± 31.6 과 37.4 ± 36.8 로 양군간에 유의한 차이를 보였다($p=0.038$).

단변량 회귀분석을 통해 NSTEMI에서 WMSI와 Gensini score는 각각 통계적으로 유의한 예측 지표가 될 수 있었고, 혈중 NT-proBNP치를 비롯한 연령, 좌심실 구혈율, 신장 기능, 심전도 소견 등과 함께 다중 회귀분석을 한 결과 Gensini score와 혈중 NT-proBNP치는 각각 통계적으로 유의한 예측 지표로 인정되었다.

고 찰

본 연구에서 저자들은 허혈 증상이 발생한 시점으로부터 24시간(중간값)에 측정된 혈중 NT-proBNP치가 급성 관동맥 증후군환자의 중/단기 MACEs즉, 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 재관류 시술 또는 수술의 위험을 평가 하는데 독립적인 예측인자로 유용함을 확인하였다. 상대적으로 MACEs발생이 적었던 UA를 제외하고 STEMI와 NSTEMI 모두에서 혈중 NT-proBNP치가 높을수록 MACEs가 발생할 위험이 더 큰 것으로 나타났다. 또한 급성 관동맥 증후군환자에서 혈중 NT-proBNP치는 연령, 성별, 입원시 심부전 증상의 유무, 기타 기저질환, 신장 기능, troponin I치, CRP치, 심전도의 변화, 심초음파와 혈관조영술에서의 심근 허혈 범위와 중증도

Table 4. Cox regression analysis regarding MACEs following ACS

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
Age >65 y	1.68 (0.73–3.90)	0.225		
Men	0.89 (0.37–2.13)	0.798		
Current smoking	0.56 (0.20–1.52)	0.259		
Hypercholesterolemia	0.54 (0.73–4.04)	0.551		
Hypertension	1.12 (0.48–2.62)	0.792		
Diabetes mellitus	4.66 (1.90–11.4)	0.001	4.37 (1.30–14.6)	0.017
Previous myocardial infarction	1.97 (0.66–5.84)	0.224		
Previous angina pectoris	0.33 (0.04–2.45)	0.277		
Previous heart failure	1.84 (0.43–7.89)	0.411		
Previous stroke	3.02 (0.31–29.3)	0.341		
ECG findings				
ST-elevation	1.38 (0.60–3.18)	0.455		
ST-depression	3.22 (1.19–8.73)	0.022		
Q-wave	0.04 (0.00–36.7)	0.362		
Killip class >1 on admission	3.42 (1.43–8.15)	0.006		
Medication at admission				
Inotropics	2.78 (0.82–9.42)	0.100		
Diuretics	3.18 (1.38–7.35)	0.007		
ACEIs	1.30 (0.53–3.19)	0.568		
Beta blockers	0.97 (0.42–2.27)	0.946		
Creatinine clearance <70 mL/min	3.64 (1.42–9.32)	0.007		
LVEF < 40%	3.89 (1.68–9.09)	0.002		
WMSI >2.0	3.19 (1.34–7.63)	0.009		
Gensini score >40	2.92 (1.22–6.98)	0.016	3.88 (1.04–14.4)	0.043
Troponin I >1.5 ng/mL	1.66 (0.68–4.08)	0.268		
CRP >5 mg/L	5.19 (1.64–16.4)	0.005		
NT-proBNP ≥ 1445 pg/mL	7.00 (2.57–19.0)	<0.0001	8.01 (1.73–37.1)	0.008

MACEs: major adverse cardiovascular events, ACS: acute coronary syndrome, ECG: electrocardiogram, ACEIs: angiotensin converting enzyme inhibitors, LVEF: left ventricular ejection fraction, WMSI: wall motion score index, CRP: C-reactive protein, NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

등에 관계없이 독립적으로 MACEs의 위험인자가 될 수 있었다. 이러한 결과는 급성 관동맥 증후군환자의 다양한 임상양상에도 불구하고 혈중 NT-proBNP치와 같은 심장의 생화학적 지표가 이후에 발생하는 cardiovascular event의 위험에 공통적으로 관여한다는 것을 나타내주는 것이며, 이는 최근 대규모의 급성 관동맥 증후군환자를 대상으로한 연구의 결과와 크게 다르지 않았다.¹³⁾¹⁴⁾ 다만 혈중 NT-proBNP치의 예후 지표로서의 유용성을 알아보려고 했던 대부분의 연구는 장기간의 추적 관찰기간을 통하여 주로 사망률에 초점을 두고 진행된 반면, 본 연구는 비교적 중/단기간의 관찰기간을

통하여 MACEs에 관심을 두었다는 것이 차이점이 될 수 있다.

과거 10년전까지만 하더라도 심근 손상의 생화학적 지표들은 CK-MB, AST, LDH에 국한되어 있었고, 이들은 심근 괴사가 일어날 때 혈중에 분비되는 것으로 주로 심근 경색의 진단에 사용되었다. 이후 급성 관동맥 증후군의 병태생리가 점차 밝혀지기 시작하면서 새로운 생화학적 지표가 등장하였는데 troponin I와 troponin T, CRP가 이에 해당된다.¹⁹⁻²³⁾ 최근 가장 주목받고 있는 생화학적 지표로는 BNP와 크레아티닌 청소율인데, BNP는 원인과 관계없이 좌심실에 과부하가 발생할 때

증가하는 심장 신경 호르몬으로서 심근경색이 없는 경우를 포함해서 급성 관동맥 증후군에서 분비가 증가하는 것으로 알려져 있다.¹²⁾²⁴⁾

심근 허혈은 일시적인 심근의 수축기능과 이완기능에 장애를 일으킬 수 있으므로 급성 관동맥 증후군 환자에서 BNP의 증가는 기존의 좌심실 기능의 저하 뿐 아니라 허혈로 인한 충격의 중증도를 반영할 수 있다. 신장 기능 장애는 급성 관동맥 증후군 환자를 대상으로 한 여러 연구에서 높은 사망률과 연관이 있다고 보고하였는데,²⁵⁾²⁶⁾ 크레아티닌 청소율은 여러 가지 원인으로 인해 혈관 내피 세포에 가해진 손상의 범위를 통합적으로 평가하는 수치로 받아들여지고 있다.²⁷⁾

본 연구에서 단변량 회귀분석을 통해서 혈중 NT-proBNP치, CRP, Ccr 등이 통계적으로 유의한 위험 예측인자로 확인되었고 다중 회귀분석에서는 혈중 NT-proBNP치만이 급성 관동맥 증후군 환자의 위험 예측인자로서 독립적이면서 통계적으로 유의한 생화학적 지표로 밝혀졌다. Troponin I는 위험 예측인자로서 통계적 유의성이 없었는데, 이는 허혈 증상이 발생한 시점으로부터 일정 간격으로 여러 차례 측정된 값 중에서 최대값을 선택하여 비교하지 않고 입원 시 단 한번 측정된 값으로 진행되는데 기인한다고 생각한다.

급성 관동맥 증후군 환자에서 좌심실의 수축기능을 반영하는데 흔히 사용되는 지표인 좌심실 구혈율과 임상적으로 분류한 심부전(Killip class)은 예후를 판단하는데 유용한 지표로 사용된다. 혈중 NT-proBNP치는 좌심실 구혈율이 낮은 환자와 임상적으로 심부전이 있는 환자(Killip class>1)에서 모두 증가할 수 있기 때문에²⁾¹⁰⁾ 임상적으로 심부전이 없는 급성 관동맥 증후군 환자에서 예후 예측인자로서의 혈중 NT-proBNP치의 유용성을 평가하는 것은 중요하다. 본 연구에서 입원 당시 임상적인 심부전이 없는 급성 관동맥 증후군 환자들에서 MACEs의 위험인자로서 혈중 NT-proBNP치의 유용성은 이전의 연구결과⁴⁾와 마찬가지로 입증되었다.

BNP는 심근허혈의 범위가 크면 클수록 증가한다.²⁸⁾ 본 연구에서 저자들은 심초음파 검사를 통한 국소적 벽운동장애(WMSI)와 혈관 조영술에서의 관상동맥 질환의 범위(Gensini score)를 통해서 심근 허혈의 중증도를 객관적 수치로 표시하고 이와 관련해서 혈중 NT-proBNP치와의 관련성과 예후 지표로서의 WMSI와 Gensini score의 유용성을 알아 보았다. WMSI와 Gen-

sini score와 혈중 NT-proBNP치는 통계적으로 유의한 상관 관계를 보였고, 특히 Gensini score는 혈중 NT-proBNP치와 더불어 강력한 예후지표로 사용될 수 있음을 확인하였다.

혈중 NT-proBNP치의 증가가 MACEs의 위험인자로 여겨지는 병태생리학적 기전으로 첫째, 혈중 NT-proBNP치는 급성 또는 이전의 심근경색에 의해 발생한 좌심실 기능저하로 인해 증가하므로 증가된 혈중 NT-proBNP치와 연관된 MACEs의 위험은 이러한 좌심실의 기능장애가 사망률과 심부전의 발생 및 악화에 미치는 영향과 관계가 있다고 볼 수 있다. 둘째, 심근경색이 없는 허혈상태에서도 혈중 NT-proBNP치는 증가하므로 이런 경우의 증가된 혈중 NT-proBNP치와 관련된 MACEs의 위험은 허혈의 범위와 향후 발생하는 심근경색 및 급사를 일으킬 수 있는 부정맥의 발생 위험과 관련이 있다. 셋째, 혈중 NT-proBNP치는 심근경색이나 허혈과 관계없는 다른 기전으로도 증가할 수 있는데, 환자의 연령이나 성별, 신장 기능 저하, 부정맥, 좌심실의 확장기 장애 등이 이에 해당한다. 결과적으로 BNP 혹은 혈중 NT-proBNP치는 특이도면에서 부족한 예후 지표이지만, 다양한 원인들의 통합적인 위험도를 반영한다고 할 수 있다.

본 연구의 제한점으로는 대상 환자의 수, 특히 비 ST분절 상승 심근경색증 환자의 수가 다른 환자군에 비해 너무 적어 결과에 대한 통계적 유의성이 약화될 수 있어서 실제 환자를 대상으로 이를 적용하기엔 아직 이르다는 점이다. 그리고 대상 환자들의 허혈증상이 발생하기 전 혈중 NT-proBNP치를 모른다는 점이 중요한 제한점이 될 수 있는데, 허혈성 손상이 아닌 기존의 심실 기능 장애, 심비대, 신장기능 저하 등이 혈중 NT-proBNP치 증가의 원인일 수 있고 예후와 관련이 있을 가능성을 배제할 수 없다. 따라서, 저자들은 심근경색, 심부전, 고혈압과 같은 과거병력과, 좌심심 구혈율, 크레아티닌 청소율 등에 대해 통계적으로 보정하여 이를 최소화하려고 하였다. 또한 가장 적절한 혈중 NT-proBNP치의 측정시기가 아직 확립되어 있지 않은 상태에서 본 연구에서는 허혈 증상 발생 시점으로부터 혈중 NT-proBNP치를 측정된 시기가 12시간에서 7일 사이로 다소 넓게 분포되어 있으므로 서로 다른 측정 시기가 환자들의 예후를 결정하는데 어느 정도 영향을 미칠 것으로 생각한다. 본 연구에서는 혈중 NT-proBNP치의 수치와 사망률

과의 관계에 대해서 알아보지 못했는데 이는 추적 관찰 기간중에 사망한 환자가 너무 적는데 이유가 있다고 하겠고, 향후 보다 많은 환자를 대상으로 장기간 추적 관찰한다면 이에 대한 정보를 얻을 수 있을 것으로 생각한다. 실제 임상에서 혈중 NT-proBNP치의 유용성은 급성 관동맥 증후군환자중에서 고위험군을 찾아서 이들에게 보다 적극적으로 항혈소판 치료와 항혈전 치료를 하고 적절한 혈관개통술을 시행함으로써 예후를 호전시키는데 있으므로, 향후보다 많은 환자를 대상으로 혈중 NT-proBNP 수치가 높은 군과 낮은 군을 각각 다른 치료 계획으로 무작위 배분하여 비교하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

배경 및 목적 :

급성 관동맥 증후군환자의 예후를 예측하는데 생화학적 지표들이 유용한 것으로 보고되고 있다. NT-proBNP는 심실벽의 증가된 압력과 긴장에 반응하여 주로 심실에서 생산되는 호르몬으로 급성 관동맥 증후군에서 예후지표로 사용될 수 있다. 입원 시 측정된 혈중 NT-proBNP치와 치료 후 발생하는 major adverse cardiovascular events(MACEs)를 추적 관찰하여 예후지표로서 NT-proBNP의 유용성을 평가하고자 하였다.

방 법 :

2002년 8월부터 2004년 4월까지 급성 관동맥 증후군으로 진단 받아 삼성 서울 병원 심장내과 중환자실에 입원한 환자 176명을 대상으로 7개월(중양값) 간의 기간 동안 심혈관 질환으로 인한 사망, 심근경색, 심부전, 뇌졸중, 혈관개통여부와 같은 major adverse cardiovascular events의 발생여부를 추적 관찰하였다.

결 과 :

22명(13%)의 환자에서 MACEs가 발생하였다. MACEs가 발생하지 않은 환자군보다 발생한 환자군에서 혈중 NT-proBNP치가 유의하게 높았다(1342 ± 1598 pg/mL versus 6129 ± 6522 pg/ml, $p < 0.0001$). ROC curve를 분석한 결과 MACEs에 대한 혈중 NT-proBNP치의 가장 적절한 cut-off 수치는 1445 pg/mL 였다. 혈중 NT-proBNP치가 cut-off치 이상(≥ 1445 pg/mL)인 환자들의 미만인 환자들에 대한 비교위험도는 7.00(95% 신뢰구간, 2.57-19.0)였다. 다른 생화학

적 표시자와 임상적인 위험인자를 포함하는 다중 회귀 분석결과 혈중 NT-proBNP치가 cut-off수치 이상인 환자들의 미만인 환자들에 대한 비교위험도가 8.01(95% 신뢰구간, 1.73-37.1)였다. 관동맥 조영에서 협착의 정도를 반정량화한 Gensini score도 MACEs에 대한 예측인자로서 통계적으로 유의하였다(비교위험도, 3.8 [95% 신뢰구간, 1.0-14.0]).

결 론 :

급성 관동맥 증후군환자에서 입원 시 측정된 NT-proBNP치는 이후 발생하는 MACEs를 예측하는데 유용한 생화학적 표시자이다.

중심 단어 : B-type natriuretic peptides ; 예후.

REFERENCES

- 1) Shah PK. *New insights in the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. Am J Cardiol* 1997;79:17-23.
- 2) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K. *Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Circulation* 1996;93:1963-9.
- 3) Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. *Plasma brain natriuretic peptide concentrations predicts survival after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1656-61.
- 4) de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. *The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med* 2001; 345:1014-21.
- 5) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med* 2002; 347:161-7.
- 6) Omland T, Aakvaag A, Vik-Mo H. *Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. Heart* 1996;76:232-7.
- 7) Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. *Immunoreactive aminoterminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. Clin Endocrinol* 1997;47:287-96.
- 8) Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Camp-ton MC, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. *Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction: correlation with left ventricular systolic dysfunction. Eur Heart J* 2000;21:1514-21.
- 9) Darbar D, Davidson NG, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y, McNeil GP, Pringle TH, Struthers AD. *Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in pa-*

- tients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:284-7.
- 10) Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttmore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1921-9.
 - 11) Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, Buttmore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Frampton C, Crozier IG, Smyth DW. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. *Heart* 1999;81:114-20.
 - 12) Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, Antman EM, Cannon CP, Hall C, Braunwald E. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2002;89:463-5.
 - 13) Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2913-8.
 - 14) James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:275-81.
 - 15) Choi EY, Kwon HM, Yoon YW, Kim D, Kim HS. Assessment of extent of myocardial ischemia in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome using serum B-type natriuretic peptide level. *Yonsei Med J* 2004;45:255-62.
 - 16) Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80:410-4.
 - 17) Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-64.
 - 18) Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.
 - 19) Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Eugene Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
 - 20) Morrow DA. Troponins in patients with acute coronary syndromes: biologic, diagnostic, and therapeutic implications. *Cardiovasc Toxicol* 2001;1:105-10.
 - 21) Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
 - 22) Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
 - 23) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
 - 24) Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:82-91.
 - 25) Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM, Murphy S, Weintraub W, Braunwald E. Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial). *Am J Cardiol* 2002;90:1246-9.
 - 26) al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974-80.
 - 27) Luke RG. Chronic renal failure: a vasculopathic state. *N Engl J Med* 1998;339:841-3.
 - 28) de Lemos JA, Morrow DA. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application? *Circulation* 2002;106:2868-70.