

급성 심근경색증에서 관혈적 치료와 비관혈적 치료의 비교

고려대학교 의과대학 내과학교실

오 동 주

Comparison in invasive with noninvasive treatment in acutu myocardial infarciton

Dong Joo Oh, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine

급성 심근경색증의 치료는 혈전의 용해를 주축으로 하는 비관혈적 요법과 직접 관상동맥 확장성형술 혹은 관상동맥 우회술로 실시하는 관혈적 요법이 있다.

1980년 이전에 급성 심근경색증의 치료는 부정맥의 치료나 심근경색 부위의 크기를 줄이는데 급급하였으나, 1970년 중반에 실시된 흉통이 있으면서 ST절 상승이 있는 환자에서의 관동맥 조영술에서 경색 관련혈관에 혈전이 있는 것이 증명되면서 혈전용해요법이 시도되었다¹⁻³⁾.

1979년에 관동맥 질환을 치료하는 두 가지 첨단 방법이 유럽에서 소개되었는데, Rertrop에 의한 관동맥내 Streptokinase의 성공적인 투여이고⁴⁾, Gruenzig에 의한 관동맥 성형술이었다.⁵⁾ 관동맥 성형술은 협심증에만 주로 사용되어왔고, 급성 심근경색증에는 최근에 도입되었으나 혈전용해요법은 계속적인 약제의 발전과 투여 방법의 개선으로 전세계적으로 널리 이용되고 있으며, 국내에서도 급성 심근경색의 치료의 대표적인 방법으로 자리잡고 있다. 이번 연재에서는 급성 심근경색증에서 혈전요법과 직접 확장성형술의 기술적인 면보다는 서로의 효과를 비교하고 적절한 치료 기준을 찾아보는데 있다.

비관혈적 치료

1. 혈전용해요법

첫번째 GISS연구에 의하면 흉통 발작 6시간내의 환자에서 정맥 내 Streptokinase를 투여하여 사망률을 줄일 수 있다는 보고 이후 급성 심근경색증의 치료에 널

리 이용되고 있다^{2, 6)}.

혈전용해요법의 장점으로는 병원에 도착 전부터 투여할 수 있고 심장 전문의나 특수한 기술을 필요로 하지 않는 점이다.

급성 심근경색증에 걸맞는 흉통이 30분 이상 지속되고, 증상 발생 후 6~12시간 이내에 병원에 도착한 환자 중에서, 심전도상 ST분절의 상승이 있으며, 연령이 75세 이하인 경우에는 금기증이 없는 한 재관류 치료를 시행할 수 있다. 현재 인정되고 있는 심전도상의 기준은 연속된 2개 이상의 리드에서 ST분절에 적어도 0.1mv이상 상승이 있는 경우이며, 이외에 새로이 발생한 좌각차단(left bundle branch block)의 경우도 재관류 치료시 도움이 되는 것으로 보고되고 있다. 그러나 심전도를 이용한 재관류 치료여부 결정에는 극복해야 할 많은 문제점을 갖고 있다. 급성 심근경색 초기에 40~50%환자는 심전도만으로는 재관류 치료를 시행 받을 수 없게된다. 현재까지의 연구결과로는 흉통이 있는 환자에서 ST분절 하강이나 T파 역전이 있는 경우에는 혈전용해치료의 효과가 없는 것으로 보고되고 있다. 재관류 치료의 효과는 흉통 발생 후 6~12시간 내에 혈전용해제를 사용하여야 심근경색으로 인한 사망률을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다⁷⁾.

혈전용해제 치료를 흉통 발생 한시간 이내에 시행한 경우는 사망률 감소가 50%에 이르나, 이후에는 급격하게 감소하여 6~12시간에 투여한 환자군에서는 약 25%의 사망률 감소를 나타내는 것으로 알려져 있다.

1) 혈전용해제 사용의 금기증

위장계 출혈이 있거나 활동성 위궤양이 있는 경우, 최근에 대수술을 받았거나 혹은 뇌출혈의 병력이 있는 경우에는 혈전용해제를 사용할 수 없다. 혈전용해제 사용 후 발생하는 뇌출혈은 0.3~0.9%의 빈도로 보고하고 있으며, 이로 인한 사망률은 35~40%인 것으로 보고되고 있다^{7,8)}.

2) 혈전용해제 사용의 제한점

가장 중요한 문제점은 혈전용해에 의한 관류율이 50~60%에 그칠 수가 있다. 또 다른 단점중의 하나는 재관류를 얻는데 45분 이상의 시간이 소요될 수 있다는 것이다. 재관류의 성공률과 생존율과의 관계는 밀접하여서 재관류에 실패한 환자들은 사망률이 2~3배 더 높다.

관동맥의 혈전은 혈소판을 중심으로 하여 fibrin-thrombin 혼합체로 형성되게 되는데 혈전용해치료 후에는 free thrombin이 혈류내로 노출되어 더 많은 thrombin을 모으게 된다. 결국 혈전용해요법에는 반응하지 않는 혈소판의 응집을 더욱 촉매 하게되어 혈전의 덩어리는 더욱 커지고 혈소판에서 많은 양의 PAI-I을 분비하게 되며 용해를 더욱 어렵게 만들어 버리게 된다 (Figure1).

관동맥의 혈류재개통에도 불구하고 약 1/4의 환자에

서는 심근조직으로의 재관류에 실패할 수 있으며 성공적인 관동맥의 재관류 후에 재협착이 발생할 수 있다는 점이다.

즉 급성 심근경색증에 혈전용해요법을 사용하면 약 30%의 사망률 감소와 함께 자연경과 또한 명백히 개선된다. 그러나 경색관련동맥의 불완전한 개통과 심근조직 내의 모세혈관의 재관류 결여, 간헐적인 관상동맥의 재폐쇄 등의 제한이 따른다⁹⁾.

따라서, 현행 혈전용해요법으로는 재폐쇄가 없는 완전한 심근재관류 즉, 최상의 재관류(TIMI Grade 3)는 적은 군의 환자에서만 얻어진다.

2. 관혈적 재관류 요법

심도자실에서 풍선 혹은 그물망(Stent)을 이용한 직접 재관류 요법은 적절히 시행하였을 경우 혈전용해요법과 동등하거나 오히려 우수한 것으로 나타나고 있다.

1) 경피적 관동맥 풍선 확장성형술

직접 관동맥 혈관성형술은 급성심근경색증환자 특히 고위험군에서 정맥주사에 의한 혈전용해요법보다 우월하며, 일차적으로 노인환자, 경색부위가 큰 경우, 심인성 쇼크의 위험이 있는 환자, 혈액 질환, 악성 고혈압, 이전에 심혈관 우회로술을 받은 경우, 최근에 주요 수술이나

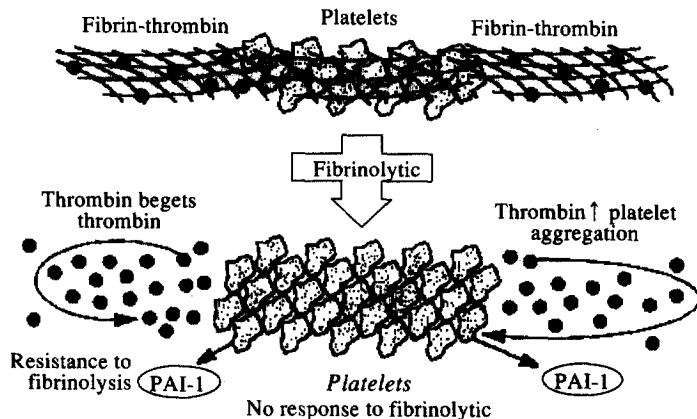


Figure 1. Prothrombotic effects of fibrinolytic therapy. Coronary thrombus is composed of a platelet core with fibrin-thrombin admixture ("white" and "red" clot). After fibrinolytic therapy, there is exposure of free thrombin, which autocatalytically begets more thrombin and strongly promotes platelet aggregation (note more platelet mass). Platelets themselves are resistant to fibrinolytic therapy and furthermore secrete large amounts of PAI-1, which is a potent antagonist to fibrinolysis.

뇌졸중을 앓은 환자에서 일차적으로 시행된다. 직접 혈관 확장성혈술을 시행한 경우 혈전용해요법에 비해 비교적 높은 재관류율(직접 혈관성형술, TIMI 3 혈류 재개율>90%; 혈전용해요법, TIMI3혈류 재개율<55%)을 보이며, 퇴원 후 경색 재발 및 혈관 확장 재시술(revascularization)이 덜 필요하다. 몇몇 무작위 실험에 의하면, 직접 풍선 혈관 확장성형술은 조기 및 후기 허혈 사고의 재발을 줄이고, 조기 퇴원을 가능케 하기 때문에 비용면에서도 혈전용해요법보다 우월하다고 한다. 그러나 급성 심근경색증 환자가 발생했을 때 즉각적인 시술이 가능한 의료진과 의료 시설이 흔치 않다는 제약이 있다.

급성 심근경색환자에서 혈전용해 요법과 PTCA를 비교한 후향적 연구들에서 입원기간중의 사망률, 재경색률 등은 차이가 없었으나 뇌졸중의 빈도는 용해군에서 높았으며 심인성숙 환자에서는 PTCA군에서 사망률이 적어서 PTCA가 유리한 적용이 될 수도 있다는 것이 제시되기도 하였으나¹⁰⁾, 한편 PTCA가 발병한달 후에는 더욱 좋은 결과를 보인다는 보고도 있다¹¹⁾(Figure 2).

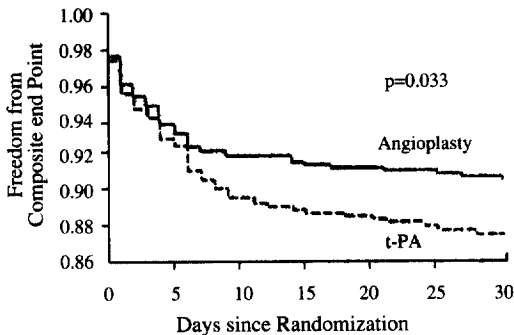


Figure 2. Kaplan-Meier curves for event free survival.

심근미세혈관의 기능회복을 보기 위한 한 연구에서는 혈전용해제군과 PTCA군에서 성공적인 관동맥 재관류를 시킨 후 심근조영초음파를 실시한 결과, PTCA군에서 더 좋은 미세혈류 기능의 호전을 보였고, 심근의 손상도 적은 것으로 밝혀졌다¹²⁾. 이러한 미세혈관 혈류의 개선은 관동맥내로 verapamil을 주사하였을 때 더욱 기대된다고 한다¹³⁾.

PTCA의 다른 장점의 하나는 조기퇴원과 총 입원비를 줄일 수 있다는 것이며³⁾, PTCA후 혈관 내 초음파(IVUS)를 시행하여 최종 혈관직경이 작거나 결손이 보

이면 급성폐쇄의 가능성이 높다¹⁴⁾. 저자의 연구에서는 급성 심근경색환자에서 일차적 관동맥 성형술 후에 50%의 환자에서 4일 이내에 퇴원하여도 안전하였다.

PTCA후 성공을 예측할 수 있는 인자로는 PTCA 시술량이 많은 병원이거나 환자의 나이가 많지 않을 때이고, IABP를 사용하였거나 심인성숙일때는 예후가 좋지 않다¹⁵⁾.

일차적 PTCA후 심근허혈의 재발을 예측할 수 있는 인자로는 좌심실 구혈율의 감소, 시술 후 잔여 협착이 30%이상, 그리고 혈관벽리가 있는 경우이며, 이중 하나가 해당될때는 두배정도 재발이 많으며 박리시는 퇴원 전 혈관폐쇄의 중요한 요소로 작용한다.

2) 그물망(Stent)시술

PTCA만으로는 만족할만한 성적을 내지 못하여 Stent 시술을 고려하게 되었다. 즉 성공적인 풍선시술에도 불구하고 10~15%의 환자에서는 심근허혈이 재발하여 혈액학적으로 불안정해지고, 부정맥등의 합병증이 생겨서 재시술을 하게되는 경우가 많고 입원기간과 경비도 늘어나게 된다. 또 퇴원전 재심근경색율이 3~5%에 달하며, 경색관련 혈관의 폐색이 5~10%에 달하여 심근의 회복을 늦추고 사망률을 높이게 된다. 6개월 후 관동맥 촬영으로 확인한 재협착율이 37~49%에 이르며 차후 재폐쇄가 9~14%에 달하여 대개 20%의 환자에서 다시 PTCA나 CABG를 6개월 내에 받게 된다. 혈전이 주 병인으로 작용하는 급성심근경색증에서 급속망 같은 이물질질을 혈관내에 삽입하게 되면 혈전형성이 더욱 촉진될 것이라는 우려가 있었으나 혈류의 급격한 개선으로 이러한 걱정은 기우로 그쳤다. PAMI에 의하면 Stent 삽입 시 경색관련 혈관에 혈전이 24%정도 있었으나 Stent 삽입 후 관동맥 촬영으로 관찰한 바에 의하면 놀랍게도 5%로 감소되어 있는 소견을 보여주었다.

입원 중 사망은 0.8%, 재경색 1.7%, 재심근허혈 3.8% 및 재시술도 PTCA군의 12.5%에 비하여 3.4%로 의미있게 낮았다.

Primary stenting 후 6개월 이상의 추적기간동안 풍선성형술에 비해서 사망률, 심근경색의 재발, 재시술 및 재협착율이 의미있게 낮은 것이 여러 보고에서 밝혀지고 있다¹⁶⁾(Figure 3).

경색관련 혈관의 개통면에서 보면, 직접 풍선성형술이 혈전용해제 보다 우수하며, Stent를 삽입함으로써 보

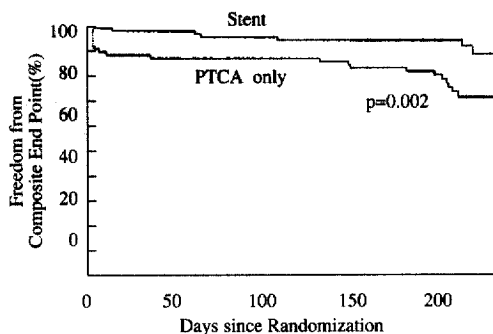


Figure 3. Kaplan-Meier curves for freedom from the clinical composite end point according to treatment group.

다 좋은 임상 성적을 얻을 수 있다. 그러나 심근재관류의 적절성은 경색관련 동맥의 개통도 중요하지만 심근 미세혈관 혈류에 더욱 의존적이라 할 수 있다. 실험적인 연구결과, 혈소판 응집과 이때 분비되는 혈관 수축 물질이 급성 심근경색증에서 미세 혈관 손상에 중요한 역할을 하며, 항혈소판 치료가 미세혈관 보존에 기여 할 것으로 제시되었다¹⁷⁾. 혈소판의 glycogen IIb/IIIa 수용체 차단제인 abciximab은 급성 심근경색 시 경색부위의 미세혈관 혈류 및 심근수축력 회복을 증가시키며, 풍선확장 기술 및 Stent 삽입시 abciximab을 사용하면 급성 심근경색증 환자의 장단기 예후에 좋은 영향을 기대할 수 있다고 본다^{18, 19)}.

맺음말

급성 심근경색증 치료에서의 일차 목표는 신속하고 완전한 개통 및 지속적인 혈류 회복이다. 일차적 관동맥 성형술이 이러한 점에서 유리하다고 보나, 응급상황에서 적절히 대처할 수 있는 인력과 장비가 따라주어야 하는 단점이 있다. 특히 주말이나 야간에도 장비를 운용하려면 많은 노력과 수고가 있어야 한다. 구미에서도 급성 심근경색증 환자에게 일차적 관동맥 성형술을 시행할 수 있는 병원이 20% 정도인 점을 고려할 때, 더욱 효과적이고 미세혈관 기능을 회복시킬 수 있는 혈전용해제의 개발 및 적절한 사용에 힘써야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of

transmural myocardial infarction. *N Eng J Med* 303: 897-902, 1980

- 2) GISSI(Gruppo Italiano per lo Studio Streptochinasi nell'Infarto miocardico infarction): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1:397-401, 1986
- 3) ISAM(Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction) Study Group: Aprospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM) : mortality, morbidity and infarct size at 21 days. *N Eng J Med* 314:1465-71, 1986
- 4) Rentrop, et al: The successful use of intracoronary streptokinase. *Clin cardiol* 2:354-363, 1979
- 5) Gruentzig, et al: Development of PTCA. *N Eng J Med* 301:61-68, 1979
- 6) GISSI: Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction : final report of the GISSI study. *Lancet* 2:872-4, 1987
- 7) The GUSUTO investigators: An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 329: 673-82, 1993
- 8) International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomized, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction(INJECT). *N Eng J Med* 329:673-82, 1993
- 9) The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries(GUSTO III) Investigators: A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 337:1118-23, 1997
- 10) Tiefenbrunn, et al: In lytic-eligible patients not in shock, PTCA and alteplase are comparable methods of reperfusion. *JACC* 31:1260-1265, 1998
- 11) Weaver WD, et al: Primary PTCA appears to be superior to thrombolytic therapy for the treatment of acute MI. *JAMA* 278:2093-2098, 1997
- 12) Agati, et al: Primary PTCA is more effective than thrombolysis in preserving microvascular flow, and preventing extension of myocardial damage. *JACC* 31:338-343, 1998
- 13) Taniyama, et al: IC verapamil after direct PTCA can attenuate microvascular dysfunction leading to improved wall motion. *JACC* 30:1193-1199, 1997
- 14) Iwabuchi, et al: Narrow lumens and intravascular low echogenic material predict abrupt occlusion. *JACC* 30:1437-1444, 1997
- 15) Grassman ED, et al: Dates and predictors of success and major complications in the SCA+I Registry are similar to other series. *JACC* 30:201-208, 1997
- 16) Antoniucci D, et al: Primary stenting, compared with

primary PTCA, results in a lower major adverse cardiac events and a lower rate of restenosis. JACC 31:1234-1239, 1998

- 17) Moya NA, et al: *Primary stenting results in higher clinical success and reduced need for TLR at 8 month follow-up. AJC 81:957-963, 1998*
- 18) Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, Kastrati A, Schomig A: *Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of*

coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. Circulation 98:2695-2701, 1998

- 19) Azar R, McKay RG, Thompson PD, Hirst JA, Mitchell JF, Fram DB, Waters DD, Kiernan FJ: *Abciximab in primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction improves short-and medium-term outcomes. JACC 32:1996-2002, 1998*