

관동맥질환 치료의 최신 지견

경북대학교 의과대학 순환기내과
양동헌 · 채성철

Updates in the Management of Coronary Artery Disease

Dong Heon Yang, M.D., Shung Chull Chae, M.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Medical School, Daegu, Korea

Coronary artery disease (CAD) has been increasing during the last decade and is the one of major causes of death. The management of patients with coronary artery disease has evolved considerably. There are two main strategies in the management of CAD, complementary, not competitive, each other; the pharmacologic therapy to prevent and treat CAD and the percutaneous coronary intervention (PCI) to restore coronary flow. Antiplatelet drugs and cholesterol lowering drugs have central roles in pharmacotherapy. Drug eluting stent (DES) bring about revolutionary changes in PCI. In the management of patients with ST segment elevation acute myocardial infarction (AMI), there has been a debate on the better strategy for the restoration of coronary flow. Thrombolytic therapy is widely available and easy to administer, whereas primary PCI is less available and more complex, but more complete. Recently published evidences in the pharmacologic therapy including antiplatelet and statin, and PCI including DES and reperfusion therapy in patients with ST segment elevation AMI were reviewed.(Korean J Nucl Med 39(2):87-93, 2005)

Key Words: Coronary artery disease, Antiplatelet, Statin, Drug eluting stent, Acute myocardial infarction

관동맥질환은 우리나라에서도 1990년대 이후 지속적으로 증가하고 있고, 주요 사망 원인에 포함되고 있어, 관동맥질환에 대한 국민적 관심이 증가하고 있는 질환이다. 관동맥질환은 무증상의 심혈관 기능의 변화에서부터 급사에 이르기까지 다양한 형태로 나타나고 있다. 관동맥질환을 예방하고 치료하기 위한 다양한 노력들이 이루어지고 있고, 일부에서는 괄목할만한 성과를 이루고 있다. 기존의 항허혈 치료에 추가하여 항혈소판제와 항혈전 치료제 그리고 콜레스테롤 저하제 및 전환효소 억제제를 중심으로 한 약물치료의 발전과 약물용출 스텐트를 중심으로 한 중재술의 발전이 지속적으로 이루어지고 있다.

본 종설에서는 aspirin과 thienopyridines을 중심으로 한 항혈소판제와 statin을 중심으로 한 콜레스테롤 저하제의 최근 연구 결과들과 관동맥 중재술의 새로운 전기를 마련했다고 평가되고 있는 약물용출 스텐트에 대해서 살펴보고, 마지

막으로 ST절 상승 급성 심근경색증의 재관류 치료법에 대해 정리해본다.

항혈소판제

1. Aspirin

Aspirin은 다양한 관동맥질환 후에 심근경색 혹은 뇌경색과 같은 심혈관질환의 재발을 줄이는 이차예방 효과에 대해서 이미 여러 연구들을 통해 입증되어 이론의 여지가 없는 상태이다.¹⁾ Aspirin의 심혈관질환에 대한 일차예방 효과는 5개의 주요 연구들을 메타분석하였을 때 비치명적 심근경색 발생 위험도를 32% 감소시켰지만 뇌경색에 대한 보호 효과는 없었다.²⁾ 메타분석된 5개의 연구 중 3개의 연구는 대상자가 남성들로만 구성되어 있어 여자들에 대한 자료는 부족한 상태였다. 최근에 45세 이상의 여성 39,876명을 aspirin 100 mg을 격일로 투여한 여성군과 위약군으로 나누어 10년 동안 추적연구한 Women's Health Study (WHS)가 발표되었다.³⁾ 대상 여성들의 96%가 10년 관동맥질환 위험도가 10% 미만(84.5%는 5% 미만)인 저위험군으로 구성되었다. Aspirin은 주요 심혈관 사망의 발생과 심근경색의 발생 위험도는 줄이지 못하였지만, 뇌졸중의 발생 위험도는 17% (뇌경색 발생 위험도는 24%) 감소시키는 효과를 보였다. 이

• Received: 2005. 3. 25. • Accepted: 2005. 4. 12.
• Address for reprints: Shung Chull Chae, MD., Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital, #50 Samduk-2ga, Jung-gu, Daegu, 700-721 Korea
Tel: 82-53-420-5527, Fax: 82-53-426-2046
E-mail: scchae@mail.knu.ac.kr

러한 결과는 전술한 메타분석의 결과와는 상반되는 결과였다. 메타분석에 포함된 Hypertension Optimal Treatment 연구와 Primary Prevention Project 연구에서의 여성들만 WHS와 메타분석하였을 때도 뇌졸중 위험도는 감소시키지 않으나, 관동맥질환의 위험도는 감소시킬 수 없었다. 하지만 WHS의 subgroup 분석에서 65세 이상의 여성에서는 뇌경색의 위험도를 30%, 그리고 심근경색의 위험도를 34% 감소시켜 일차예방의 효과를 보였다. 65세 이상의 여성은 전체 연구 여성들의 10%밖에 되지 않지만 심혈관사건은 30%가 발생한 고위험군이였다. 남성과 다른 결과를 보인 원인의 하나로 비교적 젊은 나이의 여성에서는 심근경색에 대한 뇌경색의 발생이 1.4배로 남성에 비해 높기 때문으로 분석되어지고 있다. 즉 다른 많은 약제들과 같이 발생 위험도가 높은 질환일수록 예방효과가 크지만, 발생 위험도가 낮은 질환에서는 예방효과를 보이지 못함을 알 수 있다. 따라서 저위험군에서 aspirin의 관동맥질환 일차예방 효과는 아직 충분히 입증되지 않고 있는 상태이다. 한편 현재 흡연중인 여성에서는 심근경색의 위험도를 50%나 증가시키는 것으로 나타나, aspirin 저항의 위험성을 경고하였다.

현재 미국 심장학회는 aspirin 복용시 발생하는 출혈 합병증의 위험도를 고려하여 10년 관동맥질환 발생 위험도가 10%가 넘으면 aspirin 복용을 권하고 있다. 앞서의 연구와 WHS를 참고하면 50세 이전의 남성과 65세 이전의 여성에서는 일차예방 목적으로 aspirin을 복용하는 것은 효과보다 부작용에 따른 실이 더 클 가능성을 염두해 두어야겠다.

2. Thienopyridines

ADP에 의한 혈소판 응집을 차단하여 항혈소판 기능을 보이는 thienopyridine계열에는 ticlopidine과 clopidogrel이 잘 알려져 있다. Ticlopidine은 STAMI 연구에서 혈전 용해제 치료를 받은 급성 심근경색증 환자에서 aspirin과 비교하였을 때 일차 종결점에서 차이는 없었고,⁴⁾ clopidogrel은 CAPRIE 연구에서 허혈성 심혈관 질환을 가진 환자들에서 aspirin과 비교하였을 때 clopidogrel 군에서 허혈성 심혈관 질환 발생의 위험도가 조금 더 낮았다.⁵⁾ 현재 대부분의 지침서에는 aspirin의 금기가 있거나 불내성이 있는 환자에서는 thienopyridines를 대체하여 투여할 수 있다고 기술하고 있다.

최근에는 항혈소판제 단독보다는 aspirin과 thienopyridines의 병합요법이 심혈관 사건을 더 줄일 수 있는가에 대한 연구와 논란이 진행되고 있다. 환자의 10-20%에서는 aspirin 저항을 보이고 있고, 많은 관동맥 질환을 가진 환자들이 약물방출 스텐트를 포함한 다양한 중재시술을 받고 있

는데 급성 폐쇄의 위험성을 줄이기 위해 작용기전이 다른 두 가지 항혈소판제를 투여하여 급성 폐쇄의 위험과 심혈관 사건 발생을 줄이고자 하는 노력이다. CURE 연구⁶⁾에서 ST절 상승이 없는 급성 관중후군 환자에게 aspirin과 clopidogrel을 병합투여하면 심혈관 사건의 위험도를 20% 줄일 수 있었다. 스텐트 삽입술을 시행받은 환자에게 clopidogrel을 병합투여한 CREDO 연구⁷⁾와 PCI-CURE 연구⁸⁾에서도 심혈관 사건을 줄일 수 있었다. 최근에는 혈전용해 치료를 받는 ST절 상승 급성 심근경색증 환자에서 clopidogrel과 aspirin 병합요법은 경색혈관의 TIMI flow 0 혹은 1, 사망과 재경색을 포함한 일차 심장사건 종결점의 위험도를 36% 감소시킬 수 있었다.⁹⁾ 따라서 현재는 급성 관중후군 환자, 특히 스텐트 삽입술을 시행받는 환자에서는 두가지 항혈소판제 병합요법을 투여하고 있다.

하지만 병합요법의 효과가 언제까지 지속되는지, thienopyridines 투여시 loading dose가 필요한지, loading dose는 얼마가 적절한지, 언제 투여할 것인지 등에 대한 의문점이 지속되고 있는 상태이고, ticlopidine과 clopidogrel을 직접 비교한 자료도 부족한 상태이다. 또한 관동맥 질환의 필수 약으로 알려지고 있는 statin, 특히 atorvastatin이 clopidogrel과 같이 간에서 CYP450을 통해 대사되므로 clopidogrel의 항혈소판 작용을 감소시킬 수 있다는 가능성에 대한 우려가 있었다. 하지만 이전의 CAPRIE 연구, CURE 연구와 PRONTO 연구의 후향적 분석에서 입증되지 못하였고, 비록 환자 수가 75명으로 작지만 atorvastatin 혹은 다른 statin을 복용 중인 환자에서 clopidogrel을 투여하고 혈소판 기능을 검사하였을 때 항혈소판 기능이 유지되는 것으로 나타났다.¹⁰⁾

Statin

관동맥질환의 치료와 예방에서 statin의 역할은 너무나 많은 연구들을 통해서 증명이 되어, 관동맥질환이 있거나 없거나 상관없이 모든 사람들이 저밀도지단백-콜레스테롤(LDL-C)을 측정하여 statin 복용의 적응증이 되는지 확인하여야 될 정도이다. 따라서 일부 국가에서는 특정 statin을 OTC 약으로 분류하기에까지 이르렀다. 현재는 관동맥질환의 예방을 위해 LDL-C의 역치가 어디인지, 즉 어디까지 낮출 수 있는가에 대한 연구가 주로 발표되고 있는 상황이다.

Heart Protection Study¹¹⁾에서 관동맥질환이 있거나 고위험군을 대상으로 simvastatin 40 mg을 투여하였을 때 처음 LDL-C의 농도가 135 mg/dL 이상인 군에서나 115 mg/dL 이하인 군에서나 모두에서 비슷한 정도의 예방효과를 보였고, 특히 현재 Adult Treatment Panel (ATP III) 지침에서

의 목표 LDL-C 수치인 100 mg/dL 보다 낮았던 군(LDL-C 97 mg/dL 이하)에서 statin 투여 후 65 mg/dL까지 LDL-C를 낮추었을 때 처음 LDL-C이 높았던 군에서와 같은 위험도 감소효과를 보였다. LDL-C이 너무 낮아졌을 때 우려되었던 암과 출혈성 뇌졸중의 증가는 없이 안전하게 투여될 수 있었다고 한다.

급성 관증후군 환자에서 atorvastatin 80 mg과 pravastatin 40 mg의 효과를 비교한 PROVE IT 연구¹²⁾에서는 atorvastatin 고용량을 투여한 군에서 LDL-C은 평균 62 mg/dL (50-79 mg/dL)까지 낮아졌고, 주요 심혈관사건 발생 위험도를 16% 감소시켰다. 혈관내 초음파로 죽상반의 변화를 관찰한 REVERSAL 연구¹³⁾에서도 atorvastatin 80 mg의 고용량 투여로 처음 LDL-C 150 mg/dL에서 79 mg/dL까지 낮추었을 때 죽상반의 진행이 현저하게 감소하는 것을 관찰하였다. 최근 미국심장학회에서 발표된 TNT 연구에서도 atorvastatin 80 mg 투여로 LDL-C을 75 mg/dL까지 낮추었을 때 심혈관사건 발생 위험도를 22% 추가적으로 더 낮출 수 있었다.¹⁴⁾

중등도 위험군의 심혈관질환 일차예방에 대한 최근의 연구는 ALLHAT-LLT 연구와 ASCOT-LLA 연구가 있다. 위험인자가 2개 이상 있으면서 10년 심혈관질환 발생 위험도가 10~20%인 중등도 위험군에서는 LDL-C 130 mg/dL 미만을 목표로 하고, 130 mg/dL 이상일 때 약물치료의 기준으로 하고 있다. ALLHAT-LLT 연구¹⁵⁾는 statin군과 위약군간에 총콜레스테롤 감소 퍼센트 차이가 9.6% 밖에 되지 않아 statin이 심장사건 발생의 위험도를 줄이는 것을 입증하지 못하였다. ASCOT-LLA 연구¹⁶⁾는 고혈압이 있으면서 위험인자가 3가지 이상인 환자들을 대상으로 하였고, 평균 LDL-C이 130 mg/dL 이었다. 여기에는 상당히 많은 환자들의 LDL-C이 130 mg/dL 미만이었다. statin 투여 후 평균 LDL-C이 90 mg/dL였고, 많은 수에서의 LDL-C이 100 mg/dL 미만이 되었다. statin 투여로 심혈관 발생 위험도를 34% 줄일 수 있어, 중등도 위험군에서도 위험도가 높은 경우 선택적으로 LDL-C을 100 mg/dL 미만을 목표로 약물치료를 하였을 때 심혈관 발생률을 줄일 수 있음을 시사하였다.

2004년 NCEP-ATP III 지침¹⁷⁾에서는 상기한 연구결과들을 바탕으로 매우 고위험군에서는 LDL-C 70 mg/dL 미만을 목표로 치료하는 것을 선택적으로 받아들이고 있다. 매우 고위험군이라함은 심혈관질환자들 중에 다수의 위험인자를 가지거나 (특히 당뇨병), 위험인자의 조절이 되지 않고 있거나 (지속적인 흡연), 대사증후군의 많은 위험인자를 가지고 있거나 (중성지방 ≥ 200 mg/dL, non-HDL-C ≥ 130 mg/

dL, HDL-C <40 mg/dL), 급성 관증후군 환자들을 가리키고 있다. 하지만 이러한 환자들 모두에서 LDL-C 농도를 70 mg/dL 미만으로 낮추기란 쉽지가 않은 상황이다. 현재 시판되고 있는 statin 단독으로는 LDL-C을 50% 이상 줄이지 못하므로 LDL-C이 150 mg/dL 이상인 환자들에서 LDL-C 70 mg/dL 목표도달은 어려운 상황이다. 그리고 LDL-C 이외에 중성지방이나 HDL-C의 위험인자로써의 역할을 고려하여야 하겠다. 기존의 fibrate 혹은 새로운 cholesterol 흡수 억제제인 ezetimibe를 statin과 병합하여 LDL-C 목표치에 더 많이 도달하고, statin의 심혈관보호 효과 외에 추가적인 이득을 얻고자 하는 노력이 계속되고 있다.

약물용출 스텐트

관동맥질환의 치료에서 중재시술은 약물용출 스텐트의 개발과 적용으로 획기적인 전환점을 이루었다고 할 수 있다. 관상동맥 풍선확장술만으로는 관상동맥 박리, 혈관내 혈전 생성, recoil 및 신내막증식에 의한 재협착 등의 합병증 발생이 높아 선택적인 병변에서만 시행되어 오다가, 90년대 스텐트의 개발로 관상동맥 박리의 합병증을 스텐트 삽입으로 치료가 가능하여 응급수술의 위험도를 낮추었고, 재협착율도 저위험의 병변에서는 15~20% 정도로 낮아져 스텐트 사용이 지속적으로 증가하였다. 하지만 당뇨병이나 만성 신부전과 같은 고위험군의 환자나, 혈관병변이 길거나 직경이 작은 경우, 혈관 분지부 등의 재협착 발생 고위험군에서는 스텐트 삽입술 후 30~60%에 달하는 스텐트내 재협착이 발생하여 이들에 대한 치료에 어려움을 지니고 있었다.¹⁸⁾ 약물용출 스텐트는 스텐트 표면에 생체적합성 물질을 코팅하고, 재협착의 주 기전인 신내막 증식을 억제할 수 있는 약물이 서서히 주위 조직에 국소적으로 유리되게 하여 혈관내막 과증식을 억제하는 새로운 치료법이다. 21세기에 들어서 항증식 작용 혹은 항염증 작용이 있는 수많은 물질들이 약물용출 스텐트에 시도되고 있지만 현재까지는 sirolimus와 paclitaxel을 코팅한 스텐트만이 보편적으로 사용되어지고 있다.

Sirolimus는 강력한 면역억제 작용과 항증식 작용을 가진 물질로 신이식 후에 거부반응 억제제로 사용되어지고 있는 약물로 잘 알려져있다. 1999년 처음으로 사람에게 약물 용출 스텐트 형태로 적용되었고,¹⁹⁾ 스텐트 직경 2.5~3.5 mm이면서, 길이가 18 mm인 스텐트를 이용한 RAVEL 연구²⁰⁾의 6개월 추적 결과에서는 재협착이 관찰되지 않는 경이적인 결과를 보였다. 3년동안 추적 결과에서도 시술병변 재시술율이 6.3%로 일반 스텐트군의 25%에 비해 현저히 낮았고, 사망, 심근경색 및 혈관재개통술을 포함한 주요 심장사건 발생률

도 15.8%로 일반 스텐트군의 33.1%에 비해 더 좋은 결과를 보였다.²¹⁾ 이후 좀 더 길고 작으면서, 재협착의 위험이 높은 병변에 대한 시술로 이어져, 미국, 캐나다와 유럽에서 대규모, 다기관, 무작위 연구들이 실시되었다.²²⁻²⁴⁾ 각각의 연구결과 시술부위의 재협착율이 8.9%, 2.3%와 5.9%로 일반 스텐트군의 36.3%, 52.3%와 42.3%에 비해 현저한 감소를 보였다. 또한 종전에 재협착의 고위험군으로 여겨졌던 당뇨병 환자에서나, 혈관 직경이 2.5~2.75 mm 이하인 소혈관에서나, 병변 길이가 30 mm 이상인 긴병변에서나 모두에서 약 5~10% 내외의 현저히 낮은 재협착율을 보였다. 심지어 일반 스텐트 시술 후에 발생한 스텐트내 재협착 병변에 sirolimus 용출 스텐트를 삽입하였을 때도 재협착율이 불과 4%밖에 없어,²⁵⁾ 종전의 혈관내 방사선치료와 같은 번거로운 시술보다도 더 우월한 결과를 보였다.

Paclitaxel은 세포분열을 억제하여 항증식작용을 가진 약으로 항암제로 알려져 있는 약물이다. Paclitaxel 용출 스텐트를 이용한 연구들로 TAXUS 연구들이 있다. TAXUS-IV 연구²⁶⁾에서도 6개월 재협착율이 7.9%로 일반 스텐트의 26.6%에 비해 현저히 낮았고, 목표 병변 재개통술도 4.7%로 일반 스텐트의 12.0%에 비해 낮은 결과를 보였다. Paclitaxel 용출 스텐트도 다양한 병변에서 재협착율을 낮출 수 있는 것으로 알려지고 있다. 최근에 sirolimus와 paclitaxel 용출 스텐트를 비교한 REALITY 연구에서 두 스텐트 간에 재협착 발생과 주요 심장사건 발생의 차이는 없었다.

종전에는 관상동맥 우회로술의 수술적 치료가 선호되었던 다혈관질환에 대한 연구로 ARTS II 연구의 sirolimus 용출 스텐트를 삽입받은 환자들과 ARTS I 연구의 관상동맥 우회로술을 시행받은 환자들을 비교하였다. ARTS II 연구의 약물 용출 스텐트 삽입술을 받은 환자들의 병변이 더 길면서 더 많았고, 당뇨병, 고혈압 및 고지혈증과 같은 위험인자들이 더 많았지만 약물 용출 스텐트군과 관상동맥 우회로술군간에 주요 심장사건 발생에는 차이가 없어, 선택적인 경우에 관상동맥 우회로술을 대치할 수 있음을 시사하였다. 하지만 다혈관질환에 대한 무작위 연구들의 결과가 더 필요한 상황이다.

진술한 약물 용출 스텐트의 낮은 재협착율과 심장사건 발생으로 소혈관, 긴 혈관병변, 혈관 분지부, 만성 폐쇄 혈관, 다혈관 질환 혹은 스텐트내 재협착과 같은 보다 복합병변에 대한 시술이 계속 증가하고 있고, 현재 사용되어지는 스텐트의 90% 이상이 약물 용출 스텐트가 차지하고 있다. 하지만 약물 용출 스텐트의 아킬레스건으로 스텐트내 혈전 생성으로 인한 아급성 혹은 후기 스텐트 폐쇄증이 있다. 스텐트내에 혈전에 의한 폐쇄증이 발생하면 급성 심근경색증과 같은

것으로 심기능 저하 혹은 급사와 같은 불량한 예후를 보이는 응급 상황이다. 따라서 이러한 혈전 생성을 억제하기 위해 aspirin과 thienopyridines의 병합요법이 반드시 필요한 상황이지만, 언제까지 투여하여야 하는가에 대한 문제점이 있다.

ST절 상승 급성 심근경색증의 재관류법

ST절 상승이 동반된 급성 심근경색증의 치료에 있어서 무엇보다 중요한 것은 빠른 관동맥 혈류의 재개통이라는 것은 주지의 사실이다. 이러한 혈류의 재개통을 위한 방법으로 초기에는 혈전용해제 치료가 보편적으로 이용되어지다가 90년대 중반이후부터 관동맥 중재술의 효과가 입증되면서 점차 시술회수가 증가하였고 현재는 관동맥 중재술이 가능한 병원에서는 보편적인 치료법으로 이용되어지고 있다. 혈전용해제 치료법은 특별한 장비가 필요 없이 쉽고 빠르게 적용될 수 있는 장점이 있지만, 혈류 재개통률이 시간이 지날수록 급격히 낮아져 전체적인 재개통률이 60~70%대로 낮고, 혈전용해제 종류에 따라 경색 후 2~4시간이 지나서 투여되면 심장사건 위험 감소의 효과가 급격히 떨어지고, 경색 후 12시간이 지난 경우 그 효과를 볼 수 없는 단점이 있다. 관동맥 중재술과 비교한 여러 연구에서 사망, 재경색 및 뇌경색의 발생이 높은 결과를 보였고,^{27,28)} 관동맥 중재술을 시행하지 못하는 병원에 도착한 급성 심근경색 치료로서 즉각적인 혈전 용해치료를 받는 군과 관동맥 중재술이 가능한 병원으로 이송하여 시술을 받는 군으로 나누어 비교한 연구에서조차도 혈전 용해치료가 좋지 못한 결과를 보여,²⁹⁾ 모든 급성 심근경색 환자는 관동맥 중재술이 시행될 수 있는 병원으로 이송하여야하고, 혈전용해제 치료법은 마치 과거의 치료법으로 오해되고 있는 경향이 있다.

급성 관동맥 폐쇄가 되면 시간이 지날수록 심근괴사가 점차 진행하게 되는데, 빠른 혈류 재개통은 심근괴사의 진행을 막고 생존 심근을 확보할 수 있는 유일한 방법이다. 관동맥 폐쇄 후 30분 이내에 재개통이 된다면 심근괴사를 막아 심근경색으로 진행되는 것까지 막을 수 있다. 30분에서 2시간사이에는 시간이 지나면서 점차 살릴 수 있는 심근의 생존 범위가 줄어들게 되지만 이 사이에라도 재관류가 이루어진다면 상당 범위의 심근을 생존시킬 수 있다. 그러므로 재관류 치료의 최대 효과를 위해서는 혈관 폐쇄 후 2-3시간내(특히 첫 1시간내)에 재개통이 이루어져야 한다. 하지만 관동맥질환이 많은 미국의 급성 심근경색 등록사업에서 2시간이내에 관동맥 중재술을 시행받았는 환자는 불과 8%밖에 되지 않았다.³⁰⁾ 혈관 폐쇄가 되고 2~3시간이 지난 후에는 실제적으로 살릴 수 있는 심근의 범위는 제한적이지만, 혈류가 재개

통이 된다면 경색범위의 확장을 막고, 심근 재형성과 심부전으로의 진행을 막아 예후를 호전시킬 수 있다.³¹⁾ 이러한 시간에 따른 변화는 측부혈행의 정도, 이전 허혈성 심질환의 병력 혹은 당뇨병과 같은 동반질환의 유무 등에 따라 차이가 날 수 있다. 하지만 완전한 혈류 재개통까지 빠르면 빠를수록 생존 심근 확보가 많아지고 환자의 예후를 호전시킬 수 있다는 것은 여러 연구들을 통해서 입증되었다.

관동맥 중재술은 기계적인 방법으로 혈류 재개통을 하기 때문에 시술의 성공률이 높은 장점이 있지만, 시술 준비에 걸리는 시간이 혈전용해제 투여 시간보다 길고, 하루 24시간 중 언제라도 즉각 시행하기는 어려우며, 잘 훈련된 의사와 보조 인력이 필요한 제한점이 있다. 또한 무엇보다도 이러한 시설이 있는 병원으로 적절한 시간내에 도착하지 못하는 경우도 많다. 관동맥 중재술을 시행받은 환자에서 증상발현 후 치료까지의 시간이 30분씩 지연될 때마다 1년 사망 위험도가 8%씩 증가하고,³²⁾ 병원 도착 후 관동맥 중재술로 첫 재관류가 이루어질 때까지의 시간이 60분이 지나면 15분 지연될 때 30일 사망 위험도가 1.6배 증가한다.³³⁾ 또한 병원도착 후 혈전용해제 치료까지의 시간과 관동맥 중재술에 의한 재관류까지의 시간차이가 60분이 넘으면 혈전용해제 치료에 대한 관동맥 중재술의 이득은 소실된다고 알려져 있다.³⁴⁾ 그러므로 어느 하나의 치료법이 모든 상황에서 다른 치료법보다 더 좋은 결과를 가져오는 것은 아니라 할 수 있다. 그래서 미국 심장학회 지침에서는 일차적 관동맥 중재술은 병원도착 후 첫 재관류까지 90분 이내에 이루어질 수 있을 때로 권장하고, 그렇지 않은 경우, 특히 증상발현 후 3시간이내이면 시술이 바로 이루어질 수 없는 경우에는 즉각적인 혈전용해제 투여를 권하고 있다.

미국의 일차병원에서 관동맥 중재술이 가능한 병원으로 이송되어 재관류까지 걸리는 시간을 보면 도시에서도 평균 181분이 소모되었고, 시골에서는 249분이 소모되어, 90분 이내에 재관류가 이루어진 환자는 4.2%, 120분 이내에 재관류가 이루어진 환자는 15%밖에 되지 않았다.³⁵⁾ 그러므로 3차 병원으로 이송되어 재관류까지의 시간이 120분이 넘을 것으로 예상될 때도 혈전용해제의 급기증이 없는 한 빠른 혈전용해제 투여가 우선 치료법이 될 수 있다.

전술한 바와 같이 혈류 재개통까지의 시간이 무엇보다도 예후에 중요한 영향을 미치고, 관동맥 중재술까지 걸리는 시간과 제한점 때문에, 환자를 이송 중에 급성 심근경색증을 진단하고 혈전용해제를 바로 투여하는 병원도착 전 혈전용해제 요법(prehospital fibrinolysis)에 대한 연구와 혈전용해제의 빠른 신속성과 관동맥 중재술의 높은 성공률을 병합한 facilitated 중재술에 대한 연구와 분석이 진행되고 있다.

Prehospital fibrinolysis 치료의 메타분석에서 증상 발현 후 치료까지의 시간을 1시간이나 단축할 수 있었고, 사망의 위험도를 17% 감소시킬 수 있었다.³⁶⁾ 무작위 연구가 아닌 프랑스의 급성 심근경색 등록사업에서도 prehospital fibrinolysis를 시행받은 환자군(67%에서 입원기간내에 관동맥 중재술을 시행)의 1년 생존율이 94%로, 병원내 혈전용해제 치료군과 일차적 관동맥 중재술을 시행받은 환자군의 89%보다 더 높았고, 특히 증상발현 후 3.5시간이내에 prehospital fibrinolysis를 투여받은 환자에서는 99%의 1년 생존율을 보였다.³⁷⁾ 특히 CAPTIM 연구³⁸⁾에서는 증상발현 후 2시간이내에 혈전용해제 투여가 되었을 때는 30일 사망률이 2.2%, 심인성 속박 발생이 1.3%로, 일차적 관동맥 중재술을 시행받은 환자군의 5.7%와 5.3%보다 더 낮았다. 이 연구에서도 혈전용해제 투여와 관동맥 중재술 사이에는 1시간의 시간차이가 있었고, 혈전용해제군의 70%에서 관동맥 중재술을 시행받았고 33%에서는 응급 관동맥 중재술을 시행받았다.

Prehospital fibrinolysis를 시행하기 위해서는 응급차에 의사가 탑승하고 있거나, 연계된 병원으로 심전도를 전송하여 분석받을 수 있는 시설 혹은 급성 심근경색증을 진단할 수 있고 환자의 상태를 면밀히 관찰하면서 혈전용해제 투여를 할 수 있으며 심폐소생술을 시행할 수 있는 숙련된 인력과 장비가 있어야하는 문제점이 있어 우리나라에서는 아직까지 현실적으로 보편화되기에는 어려움이 있다.

Prehospital fibrinolysis만으로는 모든 환자에서 완벽한 재관류를 얻을 수 없고, 60~70% 이상이 관동맥 중재술을 시행받아 예후를 개선시킬 수 있으므로, 빠른 혈전용해제 치료법과 보다 완벽한 관동맥 중재술의 장점들을 병합한 facilitated 관동맥 중재술에 대한 매력이 높아져 여기에 대한 연구가 진행되고 있다. 1980년대에 이미 혈전용해제 투여에 이은 관동맥 풍선확장술의 효과에 대한 연구가 있었지만, 좌심실 기능개선의 효과는 없으면서 출혈, 재경색, 사망률 등의 합병증만 높아 그동안 이용되지 않는 방법이었다. 하지만 최근에는 fibrin 특이 혈전용해제의 개발과 항혈소관제와 같은 보조 약물의 개발, 시술 기구들의 발전 및 스텐트의 개발 등으로 시술의 안전성과 성공률이 높아져 혈전용해제 투여에 이은 관동맥 중재술의 치료법이 환자들의 예후를 향상시킬 수 있는지 재조명을 받고 있다. 지역사정이나 병원내 사정으로 즉각적인 관동맥 중재술이 이루어질 수 없을 때 facilitated 관동맥 중재술이 유용하게 이용될 수 있을 가능성이 있어 현재 여기에 대한 연구 결과들을 기다리고 있는 상황이다.

관동맥질환은 향후 지속적으로 증가하여 국민적 부담을 가중시킬 수 있는 질환이다. 관동맥질환 환자들의 생존율을 높이고 예후를 개선시키기 위한 연구와 노력들이 현재도 계속되고 있다. 하지만 이러한 치료법의 개선과 함께 무엇보다도 중요한 것은 관동맥질환의 위험인자들에 대한 철저한 관리로 관동맥질환의 발병을 예방하는 것이 되겠다. 생활양식의 개선을 통한 위험인자 관리의 중요성을 알리고 실행될 수 있도록 하여, 심혈관질환의 고통으로부터 벗어나 건강한 삶을 영위할 수 있도록 노력하여야겠다.

References

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71-86.
2. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2006-10.
3. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
4. Scutrinio D, Cimminiello C, Marubini E, Pitzalis MV, Di Biase M, Rizzon P, on behalf of the STAMI Group. Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1259-65.
5. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
6. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
7. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al, for the CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;288:2411-20.
8. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
9. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al, for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
10. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, Oshrine BR, Lowry DR, Sane DC, et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel. *Arch Intern Med* 2004;164:2051-7.
11. Heart Protection Study collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
13. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al, for the REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
14. Larosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al, for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
15. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
16. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al, for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
18. Fattori R, Piva T. Drug-elution stents in vascular intervention. *Lancet* 2003;361:247-9.
19. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103:192-5.
20. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al, for the RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
21. Fajadet J, Morice MC, Bode C, Barragan P, Serruys PW, Wijns W, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial. *Circulation* 2005;111:1040-4.
22. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al, for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
23. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al, for the C-SIRIUS Investigators. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1110-15.
24. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al, for the E-SIRIUS Investigators. 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.
25. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Sousa AG, Feres F, Mattos LA, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;107:24-7.
26. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann

- JT, et al, for the TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
27. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, et al, for the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) and the Myocardial Infarction Registry (MIR) Study Groups. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1827-35.
 28. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
 29. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003;108:1809-14.
 30. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shultz DA, Levy D, French WJ, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:2941-7.
 31. Giugliano RP, Braunwald E. Selecting the best reperfusion strategy in ST-elevation myocardial infarction: it's all a matter of time. *Circulation* 2003;108:2828-30.
 32. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109:1223-5.
 33. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR Jr, Granger CB, Criger DA, Betriu A, et al, for the GUSTO-II Investigators. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation* 1999;100:14-20.
 34. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824-6.
 35. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM, for the NRM I Investigators. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM I)-3/4 analysis. *Circulation* 2005;111:761-7.
 36. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-92.
 37. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, Sauval P, Hanania G, Goldstein P, et al, for the USIC 2000 Investigators. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation* 2004;110:1909-15.
 38. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al, for the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-6.