

# Effect of Simultaneous Use of Platelet Glycoprotein IIb / IIIa Receptor Blocker and Thrombus Aspiration in Patients with Coronary Artery Stent Thrombosis

In Soo Kim,<sup>1</sup> Nam Gil Choi,<sup>1</sup> Chang gi Kong,<sup>1</sup> Sung jong Eun,<sup>2</sup> Jae Bok Han<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Dongshin University

<sup>2</sup>Department of Radiology, Hanlyo University

Received: June 03, 2019. Revised: June 27, 2019. Accepted: June 30, 2019

## ABSTRACT

To evaluate the effect of simultaneous use of platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor blocker and catheter assisted thrombus aspiration in the treatment of coronary stent thrombosis. 267 patients (64.6±12.1 years, 187 men) with stent thrombosis on coronary angiography at Chonnam National University Hospital from July 2008 to July 2017 were enrolled. We divided two groups based on treatment modalities: Group I (N=32, platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor blocker and thrombo-aspiration), Group II (N=235, either platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor blocker or thrombo-aspiration, or none of both), and the major cardiac events including death, revascularization and stent thrombosis were followed up for 1 year. There were no significant differences in clinical characteristics between the two groups including age (Group I: 60.8±12.9 vs. Group II: 65.1±11.9, p=0.603), male (Group I: 75.0% vs. Group II: 69.4%, p=0.681), and left ventricular ejection fraction (Group I: 58.1±9.0% vs. Group II: 59.5±11.9%, p=0.127). The major cardiac events did not differ between the two groups (Group I: 12.5% vs. Group II: 23.8%, p=0.180). The secondary endpoints were as followings: The mortality rate (Group I: 0% vs. 13.2%, Group II: p=0.034), target lesion revascularization (Group I: 9.4% vs Group II: 6.4%, p=0.461) and stent thrombosis (Group I: 3.1% vs. Group II: 4.7%, p=1.000). In conclusion, in the treatment of coronary artery stent thrombosis, simultaneous use of platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor blocker and thrombus aspiration was associated with better clinical outcomes regarding 1 year mortality.

Keyword: Stent thrombosis, Major cardiac events, Thrombus aspiration, Platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor blocker

## I . INTRODUCTION

관상동맥질환 환자를 시술하기 위한 약물용출 스텐트(DES; Drug-Eluting Stent)가 개발되어 신생내막 증식에 의한 재협착은 현저하게 줄였으나,<sup>[1-3]</sup> 최근 들어 이러한 DES와 관련된 스텐트 혈전증(Stent Thrombosis) 원인에 대한 보고가 증가하고 있으며, 스텐트 혈전증이 발생할 경우 좋지 않은 예후를 보이는 것으로 나타났다.<sup>[4-6]</sup> 원인으로 스텐트 내 혈전증은 항혈소판 제제의 조기 중단과 관련이 있는 것으로 보고되고 있어, 약물용출 스텐트가 증식 억제제나 항암제가 코팅된 스텐트에 의한 과민반응이

나 세포독성 등에 의하여 스텐트 혈전증이 발생하고 있다.<sup>[7]</sup> 이러한 과민반응이나 세포독성들은 스텐트에 코팅된 약물 혹은 중합체(Polymer)에 의한 것으로 판단되며,<sup>[8]</sup> DES 삽입 후 내피손상의 회복을 지연시켜 재내피화의 장애를 초래하는 것으로 알려져 있다. 그 외에도 Late Stent Malapposition이 발생할 수 있는데, 이는 Chronic Total Occlusion과 Plaque가 불안정한 급성심근경색증 환자 중에서 일차적 중재술로서 사용되는 경우나 긴 Stent의 사용 등으로 생길 수 있는 것으로 삽입 당시와는 다르게 스텐트 삽입부위가 변형이 일어나 스텐트가 혈관벽에 잘 부착되지 않고 떠있거나 기저부위나 기시

\* Corresponding Author: Jae-Bok Han

E-mail: way2call@naver.com

Tel: +82-61-330-3579

부위 이탈이 발생하여 적합하지 않은 위치에 있는 경우에, 삽입한 지 1년 이상 지난 뒤에 최후기 스텐트 혈전증(VLST; Very Late Stent Thrombosis)이 발생할 수 있다. 다른 가능성으로는 치유과정의 지연과 내피 기능장애이다.

스텐트 혈전증은 여러 원인에 대해서는 알려져 있으나 스텐트 혈전증이 발생한 후 이에 대한 치료적인 방법 및 경과에 대해서도 아직까지 정립되지 않은 상황이다.<sup>[9]</sup>

혈전증의 치료방법으로 혈전용해술은 약제인 혈소판 당단백질 IIb/IIIa 수용체 차단제의 하나인 Abciximab (ReoPro®)은 혈소판 응집의 최종 단계를 차단하는 강력한 혈소판 응집 억제제로서 혈전 내재 병변 등의 고위험군 관상동맥 중재술의 결과를 향상시키고 단기 장기간 사망률 감소 등 주요 심장사건 감소에 효과적인 것으로 외국의 여러 규모 연구를 통해 밝혀져 관상동맥 중재술에서 그 사용이 보편화 되어가고 있다.<sup>[10-13]</sup> 본 병원에서도 대한민국의 급성심근경색증(AMI; Acute Myocardial Infarction) 환자에서 혈전 내재 고위험군 관상동맥 중재술 시술 시에 ReoPro® 구체적 사용의 장·단기 임상 효과와 안정성 대한 관찰연구에서 내재 관상동맥 병변을 포함한 고위험 관상동맥 중재술 시 출혈성 합병증 없이 비교적 안전하고 효과적으로 사용될 수 있음을 보고한바 있다.<sup>[14]</sup>

또 다른 치료방법으로 Thrombuster Catheter를 이용하여 Thrombectomy라는 혈전흡입술은 관상동맥 중재술에서 단순하고 신속한 수행함으로써 상대적으로 저렴한 시술기구인 혈전 흡입기구로 혈전을 제거하여 혈류개선과 ST 분절 상승의 해소를 향상시킬 수 있다.<sup>[15,16]</sup> 혈전용해술에 대한 이전 연구들은 일반적으로 어려운 치료효과와 주요심장사건에 대해 그 목적을 달성하지 않았다. 급성심근경색 연구에서는 심근경색증 환자에서 관상동맥 중재술 중 혈전이 발견되었을 때 혈전 흡입을 실시하여 생존 효과와 사망발생률을 줄이는데 도움을 주었다고 단일 센터 임상시험으로 보고하였고,<sup>[17,18]</sup> 최근의 메타분석은 뇌졸중의 위험이 증가한다고 지적했다. 하지만, 혈전용해술과 혈전흡입술의 중요성에도 불구하고 이 연구에 대한 선행된 비교·분석은 현재까지

보고된 선행연구가 부족하다고 볼 수 있다.

따라서 본 연구는 스텐트 혈전증이 발생한 환자에서 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제를 사용한 혈전용해술과 혈전흡입술을 동시에 실시한 경우와 한 가지 시술을 실시한 경우에서 치료 후 경과 환자의 주요 심장사건, 사망 발생률, 표적병변 재개통술 그리고 스텐트 재혈전의 발생 등을 알아보 고자 하였다.

## II. MATERIAL AND METHODS

### 1. 대상

2008년 07월부터 2017년 07월까지의 일 대학교 병원 심혈관센터에서 경피적 관상동맥 스텐트 삽입술 후 관상동맥 조영술에서 스텐트 혈전증이 발생하여 치료했던 환자 267명(64.6±12.1세, 남자 187명) 그룹 I(혈전용해술과 혈전흡입술 동시 시행한 경우, n=32명), 그룹 II (혈전용해술이나 혈전흡입술 한 가지만 시행한 경우 혹은 둘 다 시행하지 않은 경우, n=235명)로 분류하여 주요심장사건, 사망 발생률, 표적병변 재개통술, 그리고 스텐트 혈전 등을 1년 동안 추적 관찰하였다.

### 2. 방법

스텐트 혈전증의 정의 및 연구 방법에서 스텐트 혈전증의 정의는 갑작스런 심근 허혈증상과 이에 동반된 심전도 상에서의 급성 허혈 변화를 보였거나 혈액검사상 심근효소수치의 상승을 보인 환자 중에서 관상동맥 조영술에서 스텐트 내의 혈전으로 인해 혈관의 부분적 혹은 완전 폐쇄 소견을 보이는 경우로 정의하였다. 전체 환자 중에서 스텐트 혈전증이 발생한 환자에서 치료를 그룹 I(혈전용해술과 혈전흡입술 동시 시행한 경우)과 그룹 II(혈전용해술이나 혈전흡입술 한 가지만 시행한 경우 혹은 둘 다 시행하지 않은 경우)로 분류하여 치료 후의 경과를 사망 발생률을 첫 번째 연구 목표로 삼았으며 주요 심장사건, 표적병변재개통술 그리고 스텐트 재혈전을 분석하는 것을 두 번째 연구 목표로 삼았다.

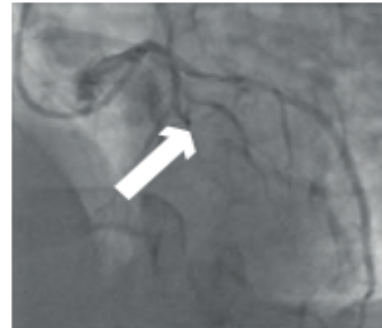
연구 진행은 일 대학교병원에서 스텐트 혈전증

으로 시행 받은 환자들 중 혈전용해술과 혈전흡입술 동시 시행한 경우, 혈전용해술이나 혈전흡입술 한 가지만 시행한 경우 혹은 둘 다 시행하지 않은 경우 환자들만을 추출하여 당시의 의무기록을 분석하여 임상 진단(연령, 좌심실 구혈율) 및 과거력 그리고 당시의 관상동맥 조영술의 병변 특징(표적 병변재개통술, 스텐트 혈전증)들을 분석하였으며, 환자들의 임상 경과(주요심장사건, 사망발생률)는 외래경과의 추적 관찰에 대한 의무기록으로 확인하였다.

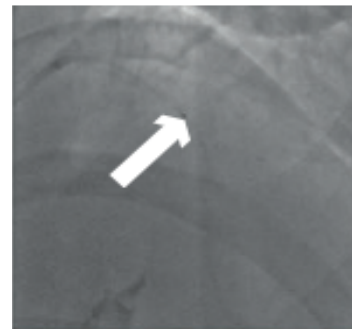
혈전용해술과 혈전흡입술 동시 시행한 경우, 혈전용해술이나 혈전흡입술 한 가지만 시행한 경우 혹은 둘 다 시행하지 않은 경우 환자 시술 시는 넓다리동맥과 노동맥의 천자 이후 7Fr 혹은 6F Sheath를 삽입한 후 Sheath를 통해 유도관을 삽입하였으며, 모든 시술은 유도관과 유도철사를 통해 진행되었다. 혈전용해술과 혈전흡입술 동시 시행한 경우, 혈전용해술이나 혈전흡입술 한 가지만 시행한 경우 혹은 둘 다 시행하지 않은 경우 환자 전에 모든 환자들에서 Aspirin 100 mg과 Clopidogrel 75 mg의 전처치가 시행되었으며, 응급실로 내원한 급성 관상동맥증후군 환자들은 300 내지 600 mg의 Clopidogrel과 300 mg의 Aspirin의 전처치를 시행하였다. 약물용출스텐트를 삽입한 환자들은 Aspirin 100 mg의 경우 평생 그리고 Clopidogrel 75 mg은 최소 6개월 이상 복용하는 것을 원칙으로 하였다. Fig. 1은 심장동맥 LAD에서 혈전흡입술 시술 전·후 그림과 혈전흡입용 카테터를 이용한 영상의 한 예를 보여주고 있다.

### 3. 자료분석

통계처리는 SPSS for Windows 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS INC. Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 연속형 변수는 평균값±표준편차로, 비연속형 변수는 빈도 및 율(%)로 기술하였다. 대상비교는 그룹간의 평균값 차이에 대한 유의성을 검정하기 위하여 범주형 변수 비교는 Chi-square test를 시행하였고, 연속형 변수 비교는 Independent t-test를 사용하였다. 통계학적 유의수준은  $p < 0.05$ 로 하였다.



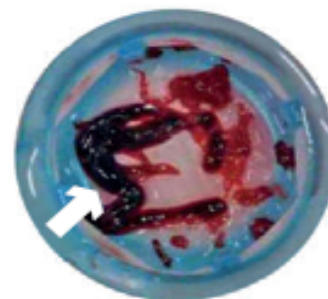
(A) Shows an acute occlusion mid LAD



(B) Shows the position of the radiopaque distal marker on the aspiration catheter as passed down the LAD prior to aspiration.



(C) Shows the LAD post aspiration prior to percutaneous coronary intervention (PCI)



(D) Shows a large quantity of aspirated red thrombus from the occluded LAD.

Fig. 1. Manual thrombectomy in a patient presenting with an acute myocardial infarction.

### III. RESULT

#### 1. 치료 시 임상적 특징

연령은 Group I 60.8±12.9세, Group II 65.1±11.9세 그리고 남성에서는 Group I 24명 (75.0%), Group II 163명 (69.4%) 그리고 스텐트 재협착 시에 이면성 초음파로 측정된 좌심실 구혈률 Group I 58.1±9.0, Group II 59.5±11.9으로 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 스텐트 재협착이 발생할 당시 환자의 진단명은 ST 분절 상승 심근경색증(STEMI; ST-segment elevation myocardial infarction)은 Group I 23명 (71.9%), Group II 146명 (62.1%), 심근경색증 (NSTEMI; Non-segment elevation myocardial infarction)은 Group I 8명 (25.0%), Group II 64명 (27.2%), 불안정형 협심증은 Group I 1명 (3.1%), Group II 23명(9.8%) 그리고 안정형 협심증은 Group I 0명 (0%), Group II 2명 (0.9%) 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

허혈성 심장질환의 위험인자인 고혈압은 Group I 15명 (46.8%), Group II 130명 (58.3%), 당뇨병은 Group I 15명 (46.8%), Group II 92명 (41.3%), 흡연은 Group I 14명 (43.8%), Group II 95명 (42.6%) 그리고 고지혈증은 Group I 5명 (15.6%), Group II 25명 (11.2%)으로 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었고 Table 1과 같이 나타났다.

#### 2. 관상동맥 조영술에서 양군 간에 비교

시술병변은 좌주간지 Group I 0명 (0%), Group II 8명 (3.4%), 좌전하행지 Group I 16명 (50.0%), Group II 115명 (48.9%), 좌회선지 Group I 5명 (15.6%), Group II 38명 (16.2%), 그리고 우관상동맥 Group I 11명 (34.4%), Group II 74명 (31.5%)으로 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 시술 전 TIMI flow는 TIMI O Group I 25명 (78.1%), Group II 164명 (69.7%), TIMI I Group I 0명 (0%), Group II 14명 (5.9%), TIMI II Group I 3명 (9.4%), Group II 29명 (12.3%), TIMI III Group I 4명 (12.5%), Group II 28명 (11.9%)으로 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 시술 후 TIMI flow는 TIMI O Group I 0명 (0%), Group II 0명

(0%), TIMI I Group I 0명 (0%), Group II 0명 (0%), TIMI II Group I 2명 (6.2%), Group II 4명 (1.7%), TIMI III Group I 30명 (93.8%), Group II 231명 (91.6%)으로 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었고 Table 2와 같이 나타났다.

#### 3. 관상동맥 조영술에서 스텐트 혈전증과 시술상 특성에 대한 양군 간에 비교

스텐트 혈전증 분류는 Acute Group I 16명 (50.0%), Group II 105명 (44.7%), Late Group I 2명 (6.3%), Group II 26명 (11.1%), Vary late Group I 14명 (43.7%), Group II 104명 (44.2%) 두 그룹 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 치료방법으로는 Balloon Group I 29명 (90.6%), Group II 206명 (87.7%), Drug coating balloon Group I 0명 (0%), Group II 5명 (2.1%), Stent Group I 3명 (9.4%), Group II 24명 (10.2%)으로 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 시술 특성은 Mean device diameter(mm) Group I 3.18±0.3, Group II 3.06±0.3, Mean device length(mm) Group I 24.31±6.7, Group II 23.9±7.1으로 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었고 Table 3과 같이 나타났다.

Table 1. Baseline clinical characteristics

Variables	Group I (n=32)	Group II (n=235)	p
Age(yr)	60.8 ± 12.9	65.1 ± 11.9	0.061
Men(%)	24(75.0)	163(69.4)	0.681
LVEF	58.1 ± 9.0	59.5 ± 11.9	0.542
Clinical diagnosis(%)			
Stable angina	0(0.0)	2(0.9)	1.000
Unstable angina	1(3.1)	23(9.8)	0.328
NSTEMI	8(25.0)	64(27.2)	1.000
STEMI	23(71.9)	146(62.1)	0.332
Risk factor(%)			
Hypertention	15(46.8)	130(58.3)	0.434
Diabetesmellimus	15(46.8)	92(41.3)	0.432
smoking	14(43.8)	95(42.6)	0.698
Dyslipidemia	5(15.6)	25(11.2)	0.371

Table 2. Comparison of coronary angiographic finding

Variables	Group I (n=32)	Group II (n=235)	p
Target Vessel Lesion(%)			
LM*	0(0)	8(3.4)	0.601
LAD†	16(50.0)	115(48.9)	1.000
LCx‡	5(15.6)	38(16.2)	1.000
RCA§	11(34.4)	74(31.5)	0.840
Pre TIMI    flow grade(%)			
O	25(78.1)	164(69.7)	0.246
I	0(0)	14(5.9)	0.601
II	3(9.4)	29(12.3)	0.140
III	4(12.5)	28(11.9)	0.775
Post TIMI    flow grade(%)			
O	0(0)	0(0)	1.000
I	0(0)	0(0)	1.000
II	2(6.2)	4(1.7)	0.346
III	30(93.8)	231(98.3)	0.594

LM\*: Left main, LAD†: Left anterior descending artery, LCx‡: Left circumflex artery  
RCA§: Right coronary artery, TIMI || : Thrombolysis in Myocardial Infarction

Table 3. Comparison of type of stent thrombosis and procedural characteristics

Variables	Group I (n=32)	Group II (n=235)	p
Type of stent thrombosis(%)			
Acute	16(50.0)	105(44.7)	0.557
Late	2(6.3)	26(11.1)	0.548
Very late	14(43.7)	104(44.2)	1.000
Treatment method(%)			
Balloon	29(90.6)	206(87.7)	0.778
Drug coating balloon	0(0)	5(2.1)	1.000
Stent	3(9.4)	24(10.2)	1.000
Procedural characteristics			
Mean device diameter(mm)	3.18±0.3	3.06±0.3	0.061
Mean device length(mm)	24.31±6.7	23.97±7.1	0.775

#### 4. 1년 주요 심장사건 비교

1년 주요 심장사건은 All Cause of death는 Group I 0명 (0%), Group II 31명 (13.2%)으로 Group II에서 비율이 높았고(p=0.034), TLR는 Group I 3명 (9.4%), Group II 15명 (6.4%), Stent thrombosis는

Group I 1명 (3.1%), Group II 11명 (4.7%) 그리고 Total MACE는 Group I 4명 (12.5%), Group II 56명 (23.8%)으로 양군 간에 차이는 없었고 Table 4와 같이 나타났다.

Table 4. Comparison one-year MACE

Variables	Group I (n=32)	Group II (n=235)	p
One-year MACE(%)			
All cause of death	0(0)	31(13.2)	0.034
TLR*	3(9.4)	15(6.4)	0.461
Stent thrombosis	1(3.1)	11(4.7)	1.000
Total MACE	4(12.5)	56(23.8)	0.180

TLR\*: Target lesion revascularization

## IV. DISCUSSION

기존에 보고되었던 대규모의 계획된 연구에서의 스텐트 혈전증의 빈도는 그리 흔하지 않을 것으로 발표되었으며 이의 빈도는 과거에 사용되었던 비약물 용출형 스텐트에서 나타났던 빈도와 비슷한 것으로 발표되었다. 하지만 대규모의 계획된 연구 결과들을 실제 임상에 적용하는 것은 문제가 있다. 임상 연구들에서는 대부분 어느 정도 규격에 맞는 환자들만을 골라서 진행하게 되므로 심근경색증 등의 혈전성 폐쇄(Thrombotic Occlusion)로 심근괴사가 있는 불안정한 환자상태나 응급으로 시행되는 일차적 관상동맥 중재술 혹은 분지부 병변(Bifurcation Lesion)이나 만성 완전폐쇄(Chronic Total Occlusion) 등 복잡 병변 등은 임상연구의 대상에서 제외되었다. 따라서 실제 임상에서 약물용출 스텐트의 스텐트 혈전증의 빈도가 높지 않다고 결론 내리는 것은 문제가 있을 것으로 생각되며, 실제 임상에서는 대규모의 계획된 임상 연구에서 발표된 스텐트 혈전증의 빈도 보다는 현저히 많을 것으로 사료된다.<sup>[19]</sup> 최근의 실제 임상 연구결과에서는 좀 더 높은 빈도로 스텐트 혈전증이 나타남을 보고하고 있다. 최근에 발표된 권위 있는 학술지 연구 결과를 살펴보면, 3년간의 추적 관찰한 결과 약물용출스텐트 혈전증의 빈도는 1.7%까지도 보고되고 있다.<sup>[20]</sup>

스텐트 혈전증발생율과 사망 관계에서 본 병원

연구에서는 관상동맥 스텐트 삽입술을 시행 후 증상 발현으로 관상동맥 조영술을 실시하여 혈전증이 확인된 환자를 대상으로 학술연구 컨소시엄 (ARC)에 따른 정의에 의해 최초의 시술로부터 사건이 발생한 시점까지의 경과시간을 기준으로 하여, 조기 스텐트 혈전증(EST; Early Stent Thrombosis), 후기 스텐트 혈전증(LST; Very Stent Thrombosis) 그리고 최후기 스텐트 혈전증(VLST; Very Late Thrombosis)으로 구분하여 시간별 발생 유형에 따른 스텐트 혈전증으로 전체 사망이 10.4%이었으며, 최초의 시술로부터 사건이 발생한 시점까지의 경과시간을 기준으로 혈전증 유형을 정의 하에 스텐트 혈전증발생율과 사망과 관계에서 조기 스텐트 혈전증 10명 (18.2%), 후기 스텐트 혈전증 2명 (8.3%), 그리고 최후기 스텐트 혈전증 2명 (3.6%)로 조기 스텐트 혈전증에서 사망률이 높음을 보고하였다. 스텐트 혈전증을 초래하는 중요한 원인으로 약물 중단에 의한 스텐트 혈전증이 EST 2명 (1.5%), LST 2명 (8.3%), 그리고 VLST 16명 (11.9%)로 매우 후기 스텐트 혈전증에서 혈전증 높았으며, 중첩 시술을 시행한 경우에 ST가 EST 11.2%, LST 2.5% 그리고 VLST 8.2%로 세군 간에 통계적 의미는 없었다.<sup>[21]</sup>

스텐트 혈전증을 예방하기 위해 주목할 점은 스텐트 혈전증이 Aspirin과 Clopidogrel을 복용 중인 상태에서 발생한 경우가 예상보다 많았으며 이는 스텐트 혈전증이 단순히 Aspirin과 Clopidogrel을 유지하는 것으로 예방할 수 있는 간단한 문제가 아님을 시사한다. 스텐트 혈전증의 예방을 위해서 대부분의 심장내과 의사들은 현재 약물용출 스텐트를 삽입한 환자들에서 Aspirin과 Clopidogrel의 유지요법을 최소 6개월 이상 사용하도록 권고하고 있으나, 단순히 약제의 유지만으로 스텐트 혈전증이 완벽히 예방될 수는 없을 것으로 사료되며 좀 더 적극적인 시술과 관리가 필요할 것으로 보인다. 이러한 현상은 아마도 심근경색증 환자들에서 중재적 시술 및 지속적인 약물치료를 시행 함에도 불구하고 다시 심근 허혈이 발생하거나 재경색이 발생하는 원인들을 설명해 줄 수 있는 단서라 할 수 있을 것이다. 또한 스텐트 혈전증도 같은 맥락으로 설명될 수 있을 것이다. 즉 심근경색을 일으킨 파열된

죽상반과 혈전들은 스텐트 삽입 후에도 어느 정도 지속적으로 잔존하게 되며 이러한 혈전 등에 의해서 스텐트 혈전증의 빈도가 높을 수 있다고 예측할 수 있을 것이다. 하지만 심근경색증 환자 등에서 스텐트 혈전증이 잘 생기는 원인이 잔존하는 혈전 때문에 좀 더 스텐트 혈전증에 취약한 것인지 아니면 스텐트 삽입 시술 당시의 불안정형 동맥경화반의 파열로 인해 충분한 스텐트의 확장이 이루어지지 못하여서 발생하는 것인지는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.<sup>[21]</sup>

혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제는 혈소판 응집의 마지막 단계를 차단하는 현재까지 알려진 가장 강력한 혈소판 응집 억제제이다. 관상동맥 내 혈전형성에 있어서 당단백 IIb/IIIa 수용체는 Collagen, Thrombin, Adenosine Diphosphate 등에 의해 활성화된 혈소판에서 형태가 변화되어 활성화하고, 혈중에 용해되어 있는 Fibrinogen과 Von Willebrand Factor의 수용체로 작용하여, Fibrinogen이 근접한 활성화된 혈소판 표면의 당단백 IIb/IIIa 수용체가 활성화되면서 그 구조가 변화되어 교차결합을 형성하여 혈전이 만들어진다.<sup>[22,23]</sup> 현재 임상에서 사용되고 있는 대표적인 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제로는 Chimeric Human-Murine Monoclonal Antibody Fragment 인 Abciximab (ReoPro®, c7E3 Fab), Peptide인 Eptifibatid (Integrilin®) 그리고 Peptidimimetic인 Tirofiban (Agrastat®)과 Lamifiban 등이 있다.<sup>[8-11]</sup> 이중 Abciximab은 저분자량의 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제와는 달리 평활근 세포, 내피세포, 혈소판 등에 존재하는 Vitronectin 수용체에 친화력을 갖는데 이러한 Vitronectin 수용체의 차단은 급성 혈관 손상 후에 평활근 세포의 이동과 증식을 억제하여 재협착을 예방할 수 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>[18-20]</sup>

Human-Murine Chimeric Antibody Fab Fragment인 Abciximab (ReoPro®)을 통한 혈소판 당단백 IIb/IIIa 복합체의 차단은 4개의 규모 약조군 연구에서 경피적 관상동맥 재관류술시 급성 허혈성 합병증의 발생률을 현저히 감소시킴이 밝혀졌다.<sup>[22-24]</sup> 특히 고위험 관상동맥 중재술을 시행 받는 환자에서 허혈성 합병증의 위험을 감소시키고, 6개월간의 주요

심장사건의 발생을 감소시켰으며, 일상적인 선택 관상동맥 중재술시에 까지도 그 효과가 미칠 수 있음을 시사하였다.<sup>[25]</sup> 아울러 복잡병변을 가진 경우에 스텐트와 같이 사용 시 ReoPro®는 사용은 사망, 심근경색 그리고 목표혈관 재관류술의 발생을 감소시킴으로서 추가인 장기 임상 효과를 보였다.<sup>[26]</sup>

이는 시술시 사용된 ReoPro®가 GP IIb/IIIa 수용체 이외의 수용체에 결합함으로써, 그러한 손상에 대한 내피세포의 반응을 경감시킴으로 인하여 일어나는 효과로 추정할 수 있겠다. 스텐트를 시행 받은 환자의 혈관조영술을 통해 확인된 ReoPro®의 신생내피세포 증식을 감소시킬 가능성의 시사는 이의 효과를 뒷받침할 만한 하나의 기전으로 설명할 수 있겠다.<sup>[27-28]</sup>

관상동맥 혈전물질은 혈전성, 염증성, 혈관 수축제 및 기타 경로를 유발하고 혈전 및 플라크 물질의 일부를 배출하는 것은 병태 생리학적문제의 일부만을 해결하며 혈전 형성을 약리학적으로 방해하면 더 효과적일 수 있다. 이 결론은 INFUSE-AMI 시험(전립선 상피 심근 경색증)에 대한 경피적 관상 동맥 중재술을 시행중인 환자에서 Intracoronary Abciximab 주입 및 흡입 Thrombectomy의 무작위, 다기관, 단일 맹검 평가에 의해 제안되었다. INFOPAMI, 당단백질 IIb / IIIa 억제제 Abciximab의 Intracoronary Bolus는 경색 크기를 줄이는데 효과적이지만, Thrombuster Catheter를 이용하여 Thrombectomy라는 혈전흡입술은 수동 흡입에 의한 Thrombectomy는 효과가 없다는 보고가 있어,<sup>[29]</sup> 본 연구와 차이를 보이는 것 같다.

혈전흡입술은 위험이 없는 시술이 아니다. 특히, 전신 색전증이 발생할 수 있으며, 최근의 메타 분석에서 혈전 흡인은 뇌졸중 발생률이 증가하는 추세와 관련이 있다.<sup>[30]</sup> 그러나 임상 시험에서 그룹간에는 유의한 차이가 없었다. 뇌졸중 및 신경학적 합병증의 비율, 임상 시험에서 관상동맥 중재술과 비교했을 때 혈전흡입술은 단기간에 심근 재관류를 향상시켰다. TASTE 임상시험에서 혈전용해술에 의한 사망률 감소를 놓치지 않기 위해 TAPAS 임상 시험에서보다 훨씬 더 보수적인 사망 위험률 추정치를 사용했다. 그러나 이 설계는 훨씬 많은

수의 환자를 필요로 했으며, 현재의 분석은 임상 시험의 30일 결과만을 포함하고 있기 때문에 특히 임상 시험에서 입원 중에만 사망률이 통계화 되었기 때문에 임상 증상의 차이가 있을 수 있고 더 많은 연구가 지속될 경우에만 분명해질 수 있다. 또한 임상시험에서의 재경색률이 혈전 흡입으로 40% 낮았으며 임상시험에서 1년 만에 이 정도의 효과가 나타났다.<sup>[17,18]</sup>

무작위 배정을 받은 환자와 그렇지 않은 환자의 임상적 특징과 결과를 비교해 보면 두 집단이 여러 측면에서 현저히 달랐다. 특히 30일째 사망률이 가장 높았다. 임상시험은 등록된 환자만을 가지고 결과를 비교하기 때문에 전체 범위의 환자를 완전히 대표 할 수 없다고 볼 수 있다. 결론적으로, 급성심근경색증 환자에서 관상동맥조영술에서 혈전이 발견되었을 때 관상동맥중재술을 통해 혈전흡입술을 먼저 실시하고 그 이후 풍선도자로 확장이나 약물방출 스텐트를 삽입하는 경우와 그와 반대로 관상동맥조영술 영상에서 혈전이 발견되었을 때 풍선도자로 확장하거나 약물방출스텐트를 삽입 후 혈전이 남아있어 혈전흡입술을 실시하는 시술을 비교하는 레지스트리 기반 무작위 대조시험에서 30일째 사망률이 다른 여러 임상 결과에 대해 흡인 혈전흡입술과 비교 했을 때 유의미한 이점을 발견하지 못했다는 보고가 있다.<sup>[17]</sup>

이전의 연구들은 주로 혈전용해술인 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제를 혈관 내에 투입하여 급성 허혈성 합병증의 발생률을 현저히 감소시키고 또한 주요 심장사건의 발생을 감소시켰다. Thrombuster Catheter를 이용하여 Thrombectomy라는 혈전흡입술은 뇌졸중 발생률을 증가하는 요인도 있지만 단기간에 심근 재관류를 향상시켰다고 보고 하였다. 본 연구에서 혈전용해술과 혈전흡입술을 동시에 시행하여 결과를 보고한 사례가 없어 두 가지 치료방법의 장점을 살려 혈전흡입술 시 약간의 추가적인 비용을 발생하더라도 약물방출스텐트 삽입 후 관상동맥 혈관조영술상 혈전이 보였을 때, 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제와 혈전흡입술을 동시에 실시함으로써 사망 발생률을 감소시키는 효과를 가져옴으로써 두 가지 동시에 시술하는

것이 환자에 도움을 줄 수 있다.

## V. CONCLUSION

관상동맥 스텐트 혈전증 치료에 있어 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제를 혈관 내에 투입하여 시술하는 혈전용해술과 Thrombuster Catheter를 이용하여 혈전 흡입기구로 혈전을 직접 제거하는 Thrombectomy라는 혈전흡입술을 동시 시행하는 경우에 비교군보다 사망 발생률을 감소시켰다.

## Reference

- [1] Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, "Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis," *Circulation*, Vol. 109, No. 5, pp. 634-640, 2004.
- [2] Salam AM, Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, "Drug-eluting coronary stents," *Curr Probl Cardiol*, Vol. 31, No. 1, pp. 8-119, 2006.
- [3] Leon MB, Bakhai A, "Drug-eluting stents and glycoprotein IIb/III inhibitors: combination therapy for the future," *Am Heart J*, Vol. 146(4 Suppl), S13-7, 2003.
- [4] Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, "Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation," *Circulation*, Vol. 109, No. 16, pp. 1930-1932, 2004.
- [5] D. W. Park, S. W. Park, "Stent thrombosis in the era of the drug-eluting stent," *Korean Circ J*, Vol. 35, No. 2, pp. 791-794, 2005.
- [6] S. Park, G. R. Hong, H. S. Seo, S. J. Tahk, "Stent thrombosis after successful drug-eluting stent implantation," *Korean Circ J*, Vol. 35, No. 2, pp. 163-71, 2005.
- [7] Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, et al. "Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project," *J Am Coll Cardiol*, Vol. 47, No. 1, pp. 175-181, 2006.
- [8] Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, "Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II)," *Lancet*, Vol. 352, No. 9129, pp. 673-681, 1998.
- [9] Burzotta F, Romagnoli E, Manzoli A, "The Outcome of PCI for stent-Thrombosis Multicentre Study (OPTIMIST) : rationale and design of a multicenter registry," *Am Heart J*, Vol. 153, No. 3, pp. 377.e1-5, 2007.
- [10] Khan MM, Ellis SG, Aguirre FV, Weisman HF, Wildermann NM, Califf RM, Topol EJ, Kleiman NS, "Does intracoronary thrombus influence the outcome of high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty? Clinical and angiographic outcomes in a large multicenter trial. EPIC Investigators. Evaluation of IIb/IIIa Platelet Receptor Antagonist 7E3 in Preventing Ischemic Complications," *Am J Cardiol*, Vol. 31, No. 1, pp. 31-36, 1998.
- [11] Ghaffari S, Kereiakes DJ, Lincoff AM, Kelly TA, Timmis GC, Kleiman NS, Ferguson JJ, Miller DP, Califf RA, Topol EJ, "Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab reduces ischemic complications in patients undergoing directional coronary atherectomy. EPILOG Investigators. Evaluation of PTCA to Improve Long-term Outcome by c7E3 GP IIb/IIIa Receptor Blockade," *Am J Cardiol*, Vol. 82, No. 1, pp. 7-12, 1998.
- [12] 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*, Vol. 349, No. 963, pp. 1429-1435, 1997.
- [13] 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*, Vol. 338, No. 21, pp. 1488-1497, 1998.
- [14] D. S. Sim, M. H. Jeong, J. C. Kang, "Clinical outcome in elderly patients older than 70years with acute myocardial infarction after use of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker during percutaneous coronary intervention," *Korean Journal*



- of Internal Medicine, Vol. 67, No. 6, pp. 580-588, 2004.
- [15] Lipiecki J, Monzy S, Durel N, "Effect of thrombus aspiration on infarct size and left ventricular function in highrisk patients with acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention: results of a prospective controlled pilot study," *Am Heart J*, Vol. 157, No. 3, pp. 583. e1-7, 2009.
- [16] Haeck JD, Koch KT, Bilodeau L, "Randomized comparison of primary percutaneous coronary intervention with combined proximal embolic protection and thrombus aspiration versus primary percutaneous coronary intervention alone in ST-segment elevation myocardial infarction: the PREPARE (PRoximal Embolic Protection in Acute myocardial infarction and Resolution of ST-Elevation) study," *JACC Cardiovasc Interv*, Vol. 2, No. 10, pp. 934-943, 2009.
- [17] Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, "Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention," *N Engl J Med*, Vol. 358, No. 6, pp. 557-567, 2008.
- [18] Fröbert O, Lagerqvist B, Gudnason T, "Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial): a multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) platform: study design and rationale," *Am Heart J*, Vol. 160, No. 6, pp. 1042-1048, 2010.
- [19] Farb A, Boam AB, "Stent thrombosis redux: the FDA perspective," *N Engl J Med*, Vol. 356, No. 10, pp. 984-987, 2007.
- [20] Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, "Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study," *Lancet*, Vol. 369, No. 9562, pp. 667-678, 2007.
- [21] I. S. Kim, M. H. Jeong, S. J. Jang, J. B. Han, and Y. I. Jang, "Clinical Outcomes of Stent Thrombosis after Drug-Eluting Coronary Stent Implantation," *The Korea Contents Association*, Vol. 13, No. 12, pp. 880-892, 2013.
- [22] Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM, "Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions," *Circulation*, Vol. 80, No. 1, pp. 198-205, 1989.
- [23] Frishman WH, Burns B, Atac B, Alturk N, Altajar B, Lerrick K, "Novel antiplatelet therapies for treatment of patients with ischemic heart disease: inhibitors of the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor," *Am Heart J*, Vol. 130, No. 4, pp. 877-892, 1995.
- [24] Reverter JC, Beguin S, Kessels H, Kumar R, Hemker HC, Coller BS, "Inhibition of platelet-medicated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody: potential implications for the effect of c7E3 Fab treatment an acute thrombosis and clinical restenosis," *J Clin Invest*, Vol. 98, No. 3, pp. 863-874, 1996.
- [25] Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tchong JE, Worley S, Ivanhoe R, George BS, Fintel D, Weston M, "Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months," *Lancet*, Vol. 343, No. 8902, pp. 881-886, 1994.
- [26] Cura FA, Bhatt DL, Lincoff AM, Kapadia SR, L'Allier PL, Ziada KM, Wolski KE, Moliterno DJ, Brener SJ, Ellis SG, Topol EJ, "Pronounced benefit of coronary stenting and adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in complex atherosclerotic lesions," *Circulation*, Vol. 102, No. 1, pp. 28-34, 2000.
- [27] Coleman KR, Braden GA, Willingham MC, Sane DC, "Vitaxin, a humanized monoclonal antibody to the vitronectin receptor, reduces neointimal hyperplasia and total vessel area after balloon injury in hypercholesterolemic rabbits," *Circ Res.*, Vol. 84, No. 11, pp. 1268-1276, 1999.
- [28] Steven P. Marso, A. Michael Lincoff, Stephen G. Ellis, Deepak L. Bhatt, Jean-Francois Tanguay, Neal S. Kleiman, Talal Hammoud, Joan E. Booth, Shelly K. Sapp, and Eric J. Topol, "Optimizing the Percutaneous Interventional Outcomes for Patients With Diabetes Mellitus : Results of the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial) Diabetic Substudy," *Circulation*, Vol. 100, No.

25, pp. 2477-2484, 1999.

- [29] Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, "Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial," JAMA, Vol. 307, No. 17, pp. 1817-1826, 2012.
- [30] De Luca G, Navarese EP, Suryapranata H, "A meta-analytic overview of thrombectomy during primary angioplasty," Int J Cardiol, Vol. 166, No. 3, pp. 606-612, 2013.

## 관상동맥 스텐트 혈전증 환자에서 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제와 혈전흡입술 동시시행의 임상결과

김인수,<sup>1</sup> 최남길,<sup>1</sup> 공창기,<sup>1</sup> 은성중,<sup>2</sup> 한재복<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>동신대학교 방사선학과

<sup>2</sup>한려대학교 방사선학과

### 요 약

관상동맥 스텐트 혈전증 치료에 있어서 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제와 카테터를 이용한 혈전 흡입술을 동시에 시행한 경우의 효과에 대하여 알아보하고자 하였다. 2008년 07월부터 2017년 07월까지의 일 대학교병원 심혈관센터에서 경피적 관상동맥 스텐트 삽입술 후 관상동맥 조영술에서 스텐트 혈전증이 발생한 환자 267명(64.6±12.1년, 187남자) 그룹 I(혈전용해술과 혈전흡입술 동시 시행한 경우, n=32명), 그룹 II(혈전용해술이나 혈전흡입술 한 가지만 시행한 경우 혹은 둘 다 시행하지 않은 경우, n=235명)로 분류하여 주요심장사건, 사망 발생률, 표적병변 재개통술 그리고 스텐트 혈전 등을 1 년동안 추적 관찰하였다. 두 군간에 임상 특성에서 연령(그룹I: 60.8±12.9 vs. 그룹II: 65.1±11.9, p=0.603), 남성(그룹I: 75.0% vs. 그룹II: 69.4%, p=0.681), 좌심실구혈율(그룹I: 58.1±9.0 vs. 그룹II: 59.5±11.9, p=0.127)등 양군 간에 차이는 없었다. 주요 심장사건은 두 군간에 차이를 보이지 않았으나(그룹I: 12.5% vs. 그룹II: 23.8%, p=0.180), 세부적으로 살펴보면 사망발생률(그룹I: 0% vs. 그룹II: 13.2%, p=0.034), 표적병변 재개통술(그룹I: 9.4% vs. 그룹II: 6.4%, p=0.461) 그리고 스텐트 혈전증(그룹I: 3.1% vs. 그룹II: 4.7%, p=1.000)으로, 사망발생률은 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제와 혈전흡입술을 동시에 시행한 군에서 유의하게 낮았다. 결론적으로, 관상동맥 스텐트 혈전증 치료에 있어 혈전용해술과 혈전흡입술을 동시 시행하는 경우에 비교군보다 사망 발생율을 감소시켰다.

중심단어: 스텐트 혈전증, 주요심장사건, 혈전흡입술, 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제

### 연구자 정보 이력

	성명	소속	직위
(제1저자)	김인수	동신대학교 방사선학과	교수
(공동저자)	최남길	동신대학교 방사선학과	교수
	공창기	동신대학교 방사선학과	대학원생(박사)
	은성중	한려대학교 방사선학과	교수
(교신저자)	한재복	동신대학교 방사선학과	교수