



연수강좌 | 소강당

급성관상동맥증후군

김 철 민

가톨릭의대 서울성모병원 가정의학과

- 심혈관질환은 전 세계적으로 사망 원인 1위 질환이며, 급성관상동맥증후군 (acute coronary syndrome, ACS)은 심혈관질환의 주요 위험요인이다. 급성관상동맥증후군(acute coronary syndrome, ACS)은 심근의 혈액공급 저하에 기인하는 모든 급성 증상을 아우르는 용어이며, 이러한 급성 증상은 ST분절 상승 심근경색증(ST elevation MI, STEMI), ST분절 비상승 심근경색증(non ST elevation MI, NSTEMI), 불안정성 협심증(unstable angina, UA)을 통칭한다.
- ACS는 급성심근허혈(myocardial ischemia, 심장 혈액공급의 불균형)에 기인한 모든 임상 증세를 아우르는 광범위한 용어이다. ACS 환자는 심근경색(myocardial infarction, MI)발생 위험도와 사망률이 높아 치명적인 질병이며, 그 치료비용도 커 개인 및 사회에 큰 부담을 안겨주는 질환이다. ACS에 대한 치료제의 발달에도 불구하고 ACS 진단 후 뒤따르는 혈전증(atherothrombotic event)으로 인해 사망률이 높아 ACS 진단 후 적극적인 치료가 요구되고 있다.
- 만성 안전성 협심증은 동맥경화로 인해 관상동맥의 혈류장애로 인해 심근의 산소요구와 공급의 불균형이 생겨 심근허혈이 발생한다. 이에 반해 ACS는 관상동맥에 동맥경화가 존재한다는 점에서 만성 안전성 협심증과 유사하지만 이와 달리 동맥경화반의 파열(atheromatous plaque rupture)이라는 특징적인 병태생리를 가진다. ACS로 사망한 사람의 부검의 예에서 죽상동맥경화반과 이의 파열에 의한 혈전이 관상동맥강을 막고 있는 것을 확인 할 수 있다.
- 동맥경화반은 지질과 탐식세포, 임파구, 평활근 세포로 구성되어 있는데 염증세포가 또 다른 염증세포의 침윤을 유도하며 여기서 분비되는 각종 단백분해 효소 및 사이토카인은 평활근 세포에서 합성되는 결합조직의 양을 줄이고 기존의 결합 조직을 용해시켜 결국 동맥경화반을 파열되게 만든다. 이러한 동맥경화반의 파열에 의해 동맥경화반에 혈전이 달라붙게되는 것이 급성 동맥 증후군의 중요한 병태생리임. 따라서 이 혈전의 진행을 억제하고 제거하는 것이 급성 관상동맥증후군 치료의 핵심이 된다.
- 또한 ACS의 분류에 의해서도 치료방침이 차이를 보인다. ST분절 상승 심근경색증은 동맥경화반 파열로 생성된 혈전이 관상동맥 혈류를 완전히 차단하는 경우이다. 이로 인해 심근은 괴사에 빠지며 치명적인 부정맥이 발생하고 치료 후에도 심부전 증상이 생길 수 있음. 이에 반해 ST분절 비상승 심근경색증은 동맥경화반에 부착된 혈전이 있으나 혈류가 완전히 차단되지 않은 상태이다.

그러나 감소한 동맥혈류에 비해 심근의 산소요구량이 많은 심근은 괴사에 빠져 심근효소 검사수치의 상승을 관찰할 수 있다. 불안정성 협심증도 동맥경화반의 파열과 혈전이 발병의 병태생리인 점은 ST분절 비상승 심근경색증과 동일하지만 심근이 괴사하지 않으므로 심근효소 수치가 상승하지 않는다는 점이 차이점이다.

- ACS의 치료의 중심은 혈전을 제거하거나 진행을 억제하는 것이다. 이 중 ST분절 상승 심근경색증에서는 혈전이 관상동맥 내강을 막고 있는 상황이므로 혈전을 신속히 제거하거나 재관류 시키는 것이 심근손실을 줄여 기능을 보존하고 사망률을 줄이는 방법이다. 이런 목적으로 시행하는 치료가 혈전 용해술과 경피적 관동맥 풍선성형술을 비롯한 중재 시술이다.
- 재관류를 위한 방법으로 fibrinolysis 와 PCI(percutaneous coronary intervention)가 있으며, ‘American College of Cardiology/American Heart Association Guideline 2007(ACC/AHA guideline 2007)’에 따르면 PCI가 가능하지 않는 병원으로 전송된 환자의 경우 혹은 PCI가 가능하더라도 2시간 이내에 PCI가 가능하지 않을 것 같은 경우에는 30분 이내 fibrinolysis를 시행하도록 권장하고 있다. 하지만, PCI를 할수 있는 병원이 많아지면서, 현재로는 PCI가 더 널리 사용되고 있으며, PCI가 가능한 병원은 90분 이내에 시행하는 것을 목표로 한다.
- ST분절 비상승 심근경색증은 동맥경화반에 부착된 혈전은 있으나 혈류가 완전히 차단되지는 않은 상태로 혈전을 용해시키는 시술보다는 혈전이 진행하여 관상동맥을 완전 폐색시키지 않도록 하는 치료, 즉 항혈전치료(antithrombotic therapy)가 중심을 이룬다.
- 불안정 협심증의 치료는 크게 급성기의 초기치료와 후기치료로 나눌 수 있다. 초기치료는 nitrate, β -blocker, Ca-channel blocker 등을 통한 흉통의 조절, 혈전 형성을 막는 aspirin, heparin, Gp IIb/IIIa 억제제 등을 사용하여 혈소판 활성화와 응집을 억제함으로써 심근경색이나 돌연 심장사로의 진행의 방지, 그리고 이러한 약물적 치료외에 필요한 경우에는 혈관 조영술에 이은 경피적 관동맥 성형술이나 관동맥 우회수술 등이 있다. 후기치료는 급성기가 지난 후에 죽상종 붕괴가 일어나지 않도록 하는 죽상종 안정화와 이와 함께 동맥경화 위험인자의 조절 및 동맥경화 진행과정을 억제하는 statin 등의 치료를 포함한다.
- ACS의 치료는 침습적 치료와 비침습적 치료가 고려되어야 한다. 관상중재시술(percutaneous coronary intervention, PCI)또는 관상동맥회로우회술(coronary artery bypass graft, CABG)에 의한 재관류는 침습적 치료이며, 심근으로의 혈행을 회복시켜 심근의 손상을 줄인다. 위험도가 낮은 환자나 노인에게 있어서는 비침습적 치료가 고려될 수 있다. 경구 항혈소판 요법(oral antiplatelet therapy)은 최종 진단명 또는 침습적 치료 여부에 관계없이 ACS 치료의 필수적인 요소이며, 이러한 항혈소판 요법의 목적은 추가적인 심혈관계 질병을 예방하는 것이다.
- ACS 환자의 혈전증 재발은 주로 5일 이내에 발생하고 있으나 시간이 지나도 여전히 위험이 존재하기 때문에 빠른 치료의 시작과 함께 장기적인 관리가 필요하다(Grech 등, 2003). ACS환자 치료 가이드라인에 의하면 ACS 진단이 내리는 즉시 이중항혈소판제 요법(dual antiplatelet therapy)으로 클로피도그렐(clopidogrel)과 아스피린 (acetylsalicylic acid, ASA) 투약을 시작하고, 이후 9~12개월 동안 지속복용이 권유되고 있다(Van de Werf 등, 2008; Wallentin 등, 2009).
- 현행 표준 진료 즉, 클로피도그렐과 ASA의 이중항혈소판 요법으로도 중증의 cardiovascular event는 ACS 환자의 약 11%에서 재발하며, 그들 대부분은 ACS 발생 몇 개월 내에 재발한다(Yusuf 등



- 2001; Wiviott 등 2007). 따라서 클로피도그렐과 ASA의 이중 요법보다 더 큰 유효성을 제공하면서 가급적 중증 출혈의 위험이 증가되지 않는 항혈소판 요법이 필요하다.
- 고위험의 ACS는 일반적으로 ACS 발생 후 가능한 한 빠른 항혈소판 효과를 요구하는데 비해, 클로피도그렐의 작용의 시작은 600mg 용량 투여 후 약 8시간에서 최대 혈소판 응집 저해(inhibition of platelet aggregation, IPA)를 보일만큼 상대적으로 느리고 혈소판 저해도 불완전하다. 또한 클로피도그렐에 대한 반응이 모든 환자들에서 일관되게 관찰되지 않아 24시간 내에 반응을 보이지 않는 비율이 4~30%까지 다양하다(Gurbel 등 2003; Jernberg 등 2006).
 - 클로피도그렐 등 티에노피리딘(thienopyridine) 계열 약물의 항혈소판 효과는 비가역적인 특성을 가지고 있어서 이러한 항혈소판 효과를 종료시키기 위해서는 새로운 혈소판의 생성이 필요함. 따라서 혈소판 생성에 필요한 시간이 부족한 긴급 시술 시에 문제가 될 수 있다.
 - 최근 승인된 티에노피리딘 계열 약물인 프라스구렐(prasugrel)은 클로피도그렐보다 더 나은(>80%) 혈소판 응집 억제(inhibition of platelet aggregation, IPA)와 임상적 유효성을 제공하지만, 75세 이상, 체중 60kg 미만, 일시적 허혈발작 또는 뇌졸중의 병력이 있고 CABG 시술을 받은 환자들에서 대출혈 사건이 현저하게 증가함(Wiviott 등 2007). 또한 클로피도그렐과 같이 프라스구렐은 순환하는 혈소판에서 비가역적으로 응집을 저해한다.
 - 위에 근거하여, 작용의 시작과 종료가 빠르고 체내의 대사적 활성화 과정이 필요 없고 환자간 보다 일관된 효과를 가지며 출혈 위험이 증가하지 않는 클로피도그렐 보다 더 우수한 IPA를 달성하는 항혈소판 제제가 필요하다.
 - 티카그렐러(ticagrelor)는 항혈소판 제제의 새로운 화학적 계열인 cyclopentyltriazolopyrimidine(CPTP)의 첫 번째 약물로서(van Giezen 등, 2004), 티에노피리딘과 중요하게 구별되는 특성을 가짐. 티카그렐러는 경구투여 후 신속히 흡수되고(Gurbel 등, 2009) 혈소판의 ADP(adenosine diphosphate) 매개 P2Y₁₂ 수용체에 가역적으로 결합하여 빠르게 효과 발현된다(van Giezen 등, 2004). 또한 티카그렐러는 대사적 활성을 필요로 하는 전구약물이 아니므로, 클로피도그렐 보다 더 높고 일관된 IPA에 신속하게 도달한다(Storey 등, 2009). 티카그렐러의 P2Y₁₂수용체에 대한 가역적 결합은 치료 중 지시 혈소판 응집의 복귀를 가능하게 하며, 이 과정은 새로운 혈소판의 생성 또는 혈소판 주입을 필요로 하지 않음. 결론적으로 티카그렐러의 약리학적 및 임상적 프로파일은 티카그렐러가 클로피도그렐 또는 프라스구렐보다 더 일관적이고, 빠르고 효과적인 항혈소판 효과를 제공할 수 있다.
 - 티카그렐러는 경구 항혈소판제제로서 클로피도그렐과 직접 비교한 PLATO 임상시험(A study of PLATelet inhibition and Patient Outcomes) 결과, 티카그렐러 90mg(bid)이 안전하고 효과적인 것으로 보고되었다 (Wallentin 등, 2009).
 - 티카그렐러 90mg 1일 2회 투여는 클로피도그렐 75mg 1일 1회 투여에 비해 심혈관질환 사망, 급성심근경색, 뇌졸중의 통합 발생률이 통계적으로 유의하게 낮아 임상효과의 우월성이 입증되었다. Composite endpoint(심혈관질환 사망, 급성심근경색, 뇌졸중)의 relative risk는 0.84임(95% CI, 0.77 to 0.92; p<0.001 for superiority). 각각을 살펴보면 심혈관질환 사망의 relative risk는 0.79 (95% CI, 0.69 to 0.91; p<0.001 for superiority)이고, 급성심근경색 발생의 relative risk는 0.84이다 (95% CI, 0.75 to 0.95; p<0.005 for superiority). 뇌졸중은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(1.5% vs. 1.3%, P = 0.22).

- 클로피도그렐에 비해 티카그렐러 투약군에 있어 주요 출혈(major bleeding)의 발생률 증가는 차이가 없어 서로 유사한 안전성을 보여준다(11.6% vs. 11.2%; $p=0.43$).
- PLATO 임상시험결과에서 제시하듯이 티카그렐러는 클로피도그렐과 비슷한 수준의 안전성을 가지고 효과는 더 우수하였다. 더 나아가, 클로피도그렐의 문제점인 느린 작용발현과 개인차에 따른 임상 결과의 변이 등을 극복한 티카그렐러는 신속한 효과의 발현 및 우수하고 일관된 효과를 기대할 수 있다. ACS 환자를 대상으로 한 PLATO(Study of PLATelet inhibition and Patient Outcomes) 임상시험에서 티카그렐러(상품명: 브릴린타정, 아스트라제네카)는 클로피도그렐에 비해 심혈관계 원인으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중의 발생률을 통계적으로 유의하게 낮추었고, 부작용인 주요한 출혈은 증가시키지 않았다. 그리고 티카그렐러는 1년간의 투약기간 동안 환자의 의료이용 비용도 줄이는 것으로 나타났다.

아스피린과 함께 투여되는 티카그렐러는, 약물 치료 또는 PCI 및 CABG을 받은 환자를 포함하는 ACS 성인 환자에서 죽상동맥경화성 증상의 예방을 적응증으로 한다.