대한내과학회지: 제 88 권 제 4 호 2015 http://dx.doi.org/10.3904/kjm.2015.88.4.393

관상 동맥 스텐트 시술을 받은 환자에서 항혈소판제 및 항응고제 치료 방법

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과

서 정 원

Antithrombotic Treatment Strategy in Patients Who Underwent Coronary Stent Implantation

Jung-Won Suh

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

서 론

국내 의료 보험 공단 통계에 따르면 2006년부터 2013년까지 관상 동맥 스텐트 시술을 받은 환자는 약 34만 명이었고, 매년 약 5만 명의 환자가 시술을 받고 있다. 보험 급여를 받은 환자만을 포함한 통계임을 감안할 때 실제 환자 수는 더 많을 것으로 생각된다. 이러한 환자들이 세월이 지나면서 혈관 질환 이외의 문제가 발생하여 시술 및 수술을 받아야 하는 상황이 점점 증가하고 있다. 이에 따라 심장 내과가 아닌 다른 과에서도 관상 동맥 스텐트 시술 후 항혈소판제 및 항응고제 치료의 목적 및 과정을 이해하는 것이 필요한 시점으로 생각된다.

관상동맥 스텐트와 스텐트 혈전증

관상 동맥 스텐트는 생체 적합성 금속으로 구성되며 현재 가장 많이 쓰이는 재질은 코발트 합금(크롬 또는 니켈), 백금 또는 스테인레스 스틸 등이다. 약물 방출 스텐트는 이러한 금속에 중합체(polymer)와 신생내막형성을 억제하는 약물(sirolimus, paclitaxel, zotarolimus, everolimus 등)을 입혀서 제조한다. 관상 동맥 스텐트를 삽입한 후 혈관 내로 드러난 스텐트 표면이 혈관 내 내피 세포에 의해 덮이는 현상을 재내피화(re-epithelialization)라고 하며, 재내피화가 충분히 진행될 때까지는 이물 반응에 의해 스텐트 내에 혈전이 생성되기 쉽다. 그러므로 스텐트 삽입 후 일정 기간 동안 강력한 혈전 억제 치료가 매우 중요하게 된다. 약물 방출 스텐트는 도포된 약물이 내피 세포를 함께 억제하여 스텐트의 재내피화가 지연되는 것으로 알려져 있어서 일반 금속 스텐트보다 장기간의 혈전 억제 치료를 필요로 한다.

스텐트 혈전증은 심근 경색 또는 급사로 발현하는 중대한 합병증으로 철저한 예방이 중요하다. 스텐트 내 혈전증을 예방하기 위해 아스피린과 혈소판 adenosine diphosphate (ADP)

Correspondence to Jung-Won Suh, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7016, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: dasome2@snu.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Comparison of ADP receptor inhibitors [1]

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Class	Thienopyridine	Thienopyridine	Triazolopyrimidine (ATP analog)
Reversibility	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activation	Prodrug, limited by metabolization	Prodrug, not limited by metabolization	Active drug
Onset of effect[a]	2-4 hr	30 min	30 min
Duration of effect	3-10 day	5-10 day	3-4 day
Withdrawal before major surgery	5 day	7 day	5 day
Dosing	300-600 mg loading → 75 mg/day	60 mg loading → 10 mg/day	180 mg loading → 90 mg twice/day

ADP, adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate.
[a]50% inhibition of platelet aggregation.

수용체 억제제의 병용 요법이 시행되며, 안정형 협심증 환자에서는 ADP 수용체 억제제 중 clopidogrel을 사용하고, 급성 관동맥 증후군 환자에서는 clopidogrel 이외에도 보다 강력한 억제제인 prasugrel 및 ticagrelor을 사용할 수 있다(Table 1) [1]. Prasugrel은 75세 이상, 저체중(< 60 kg) 또는 뇌졸중 병력이 있는 환자에서는 사용이 제한되어 주의를 요한다. 이러한 병용 요법은 관상 동맥 중재 시술에 필수 불가결한 요소이나 치료 기간에 대해서는 최근까지도 논란이 있다.

항혈소판 병용 요법의 기간

2007년 미국 심장학회 가이드라인에서는 일반 금속 스텐트의 경우 1개월, 약물 방출 스텐트의 경우 1년간의 양제 요법 후 지속적인 아스피린 단독 요법을 권고하였다[2]. 최신 스텐트에 대한 연구 결과가 반영된 2014년 유럽 심장학회 가이드라인에서는 안정형 협심증으로 시술을 받았을 경우 6개월간의 양제 요법 후 지속적인 아스피린 단독 요법을, 급성 관동맥 증후군으로 시술을 받았을 경우에는 1년 이상의 병용 요법을 권고하였다[1].

보건복지부 고시에서는 스텐트 삽입 환자에서 병용 요법의 급여 인정 기간을 1년 이내로 하며, 1년 이상 투여가 필요한 경우 투여 소견서를 참조하여 사례별로 인정하고 병용 요법 급여 인정 기간 이후에는 항혈전제 단독 요법으로 전환해야 한다고 규정하고 있다.

급성 관동맥 증후군으로 시술을 한 경우, 여러 스텐트를 사용하여 긴 병변을 치료한 경우, 다혈관에 스텐트를 삽입한 경우, 좌주간지 스텐트 시술을 한 경우 및 이전에 스텐트 혈전증의 병력이 있는 경우에는 1년 이상의 병용 요법을 유지하는 것이 선호된다.

항응고제 투여가 추가적으로 필요한 경우

금속 인공 판막 수술을 받았거나 심부 정맥 혈전증 또는 폐동맥 색전증이 있는 경우, 심방 세동 환자 중 뇌졸중의 위험도가 높은 환자 및 심장 내 혈전이 있는 환자가 관상 동맥 중재 시술을 받게 되는 경우 항혈소판 병용 요법 이외에 추가적으로 항응고 요법이 필요하게 된다(3제 요법). 이러한 경우 출혈의 위험도가 급격히 높아지게 되므로 주의가 필요하다. 3제 요법 시 프로트롬빈 시간을 2.0-2.5 International normalized ratio (INR)로 warfarin 용량을 엄격하게 조절하면 항혈소판 병용 요법만 시행한 경우와 출혈 빈도에 유의한 차이가 없었다는 보고가 있었다[3]. 또한 아스피린은 투여하지 않고 warfarin과 clopidogrel만 병용하는 경우 3제 요법에 비해 출혈 및 혈전성 합병증이 적었다는 보고가 있어서 참조할 만하다[4].

침습적 시술 및 수술을 해야 하는 환자

관상 동맥 스텐트 시술을 받은 환자의 약 5%는 1년 이내에 침습적 시술 또는 수술을 받는 것으로 알려져 있다. 이러한 치료는 그 자체만으로도 혈전성 경향을 유발하고, 시술에 의한 출혈을 우려하여 항혈소판 치료가 중단되는 경우가 많아

스텐트 혈전증의 위험도를 높인다.

1년 이내에 침습적 시술이나 수술이 필요할 것으로 생각되는 환자들에게는 원칙적으로 약물 방출 스텐트의 삽입을 자제하고, 관상동맥 중재 시술이 꼭 필요한 경우 일반 금속 스텐트 또는 단순 풍선 확장술만 시행하는 것이 좋다.

미처 예상하지 못한 시술이나 수술이 1년 이내에 필요하게 된 경우, 해당 과의 의료진은 항혈소판 제제의 중단이 매우 위험할 수 있다는 것을 인지하고 있어야 하며 반드시 심장 내과 의사와 적절한 치료 전략에 대해 상의해야 한다. 침습적인 시술이나 수술이 필요한 환자에 대한 접근법은 아래와 같다[5].

첫째, 반드시 필요한 시술이나 수술인지 따져 본다

가능하면 권고된 항혈소판 병용 요법 기간을 마칠 때까지 모든 시술이나 수술을 연기하는 것이 좋다(일반 금속 스텐트 4주, 약물 방출 스텐트 최소 6개월-1년). 미룰 수 없는 경우 추가적인 위험도를 평가한다.

둘째, 스텐트 혈전증의 위험도를 평가한다

위험인자가 없는 경우 저위험군, 1-2개의 위험인자가 있는 경우 중등도 위험군, 3개 이상의 위험인자를 가지는 경우 고위험군으로 판단한다(Table 2) [5].

셋째, 수술 출혈의 위험도를 평가한다

두개강, 척수강 및 안구 후방 수술과 같이 좁은 공간 내에서 출혈이 일어나게 되는 경우 고위험군으로 평가한다. 압박으로 지혈 가능한 발치, 백내장, 일반 피부과 시술은 저위험군으로, 그 밖의 경우는 중등도 위험군으로 분류한다.

수술 출혈 위험도가 높은 군에서는 모든 항혈소판 제제를 중단하고, 수술 후 최대한 빨리 시작할 수 있도록 권고한다. 이 중 스텐트 혈전증의 위험도가 높은 환자들은 항혈소판 제제 중단 기간 동안 흉통, 심전도 및 심근 효소 변화 등을 철저히 감시하여 스텐트 혈전증의 발생 가능성에 대비해야 한다. 수술 출혈 위험도가 낮은 경우, 스텐트 혈전증의 위험인자가 많은 경우에는 항혈소판 제제를 모두 유지하며 시술을 진행하고, 스텐트 혈전증의 위험인자가 적은 경우에는 한 가지 약제만 중단하도록 권유한다. 수술 출혈 위험도가 중등도인 경우 스텐트 혈전증 위험도에 따라 한 가지 약제를 중단하거나 두 가지 약제를 모두 중단할 수 있다. 약제 중단이 필요한 경우, 유럽 심장 학회에서는 clopidogrel과 ticagrelor은 5일, prasugrel은 7일간 중단하도록 권고하고 있다.

기타 약제

Abciximab

관상동맥 중재 시술 중 혈전성 합병증이 생기는 경우 긴급 구제(bail-out)를 위해 사용되는 주사 제제이다. Abciximab은 glycoprotein IIb/IIIa 수용체를 억제하는 항체 제제로 강력한 항혈전 효과를 나타낸다. 급성 출혈이 있거나 2년 이내에 뇌졸중 병력이 있는 경우, 최근에 수술 병력이 있거나 두개내 종양이 있는 경우에는 사용하지 않는다.

2-3%의 환자에서는 사용 후 급성 혈소판 감소증이 생길 수 있어 주의를 요한다. Abciximab 사용 후 수 시간 후부터 급격하게 혈소판 감소증이 발생하며 10,000/mm^3 이하까지 감소하여 심각한 출혈 합병증을 일으킬 수 있다. 대개 10일 이내에 회복되는 것으로 알려져 있으며, 자발적 출혈이 생기지 않도록 혈소판 수혈을 하면서 보존적 치료를 해야 한다. Abciximab 사용 후 급성 혈소판 감소증을 보인 환자는 추후에 다시 abciximab에 노출될 경우 더 심한 혈소판 감소증을 보일 수 있으므로 다시 사용하지 않도록 주의해야 한다.

Table 2. Assessing the risk of stent thrombosis [5]

Risk factors for stent thrombosis		
Coronary anatomy	Stent-indication	Patient
Bifurcation stenting	Acute coronary syndrome	Diabetes
Ostial stenting		Renal impairment
Small (< 3.0 mm) stent diameter		Advanced age
Long (> 18 mm) stent length		Low ejection fraction
Overlapping stents		Prior brachytherapy
Multiple stents		
Suboptimal result		

Cilostazol

Cilostazol은 phosphodiesterase 3 억제제로 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)의 분해를 억제하여 항혈소판 및 혈관 확장 효과를 나타내어 파행을 보이는 말초 혈관 질환 환자들의 치료에 사용된다. 또한 스텐트 내 재협착을 억제하는 것으로 보고되었고, 이 결과를 반영하여 보건복지부 고시에서도 스텐트 재협착의 고위험군에서 항혈소판 양제 요법에 cilostazol을 6개월간 병용 투여하는 것을 인정하였다. Cilostazol은 양제 요법에 추가 투여해도 출혈 경향을 유의하게 증가시키지 않는 것으로 보고되고 있다. 두통 및 심계 항진이 주요 부작용이며 심박수를 유의하게 증가시키기 때문에 심실구출률이 30% 이하인 심부전 환자에서는 주의를 요한다.

Sarpogrelate

혈소판 활성 인자 중의 하나인 serotonin의 수용체를 억제하여 혈소판의 응집 및 혈관 내 평활근의 증식을 저해하는 효과를 나타낸다. 파행을 보이는 말초 혈관 질환 환자들의 치료에 적응증을 가지고 있으며 cilostazol에 비해 두통이나 심계항진의 부작용 빈도가 적은 것으로 알려져 있다.

결 론

관상동맥 스텐트 시술이 증가함에 따라 항혈전제의 사용 빈도도 비례하여 증가하고 있다. 각종 증상으로 다양한 과를 방문하는 환자들에게 관상 동맥 스텐트 시술 병력이 있는지를 면밀히 조사해야 한다. 이후 항혈전 치료가 어떻게 시행되고 있는지 파악하여 해당 과의 시술이나 수술 시 이러한 약제들이 문제를 일으킬 수 있는지를 충분히 고려해야 한다. 또한 침습적 시술이나 수술이 필요한 경우 사전에 심장 전문의와 충분한 상의 및 협진을 하는 것이 수술 후 출혈 합병증을 줄이고 심혈관계 합병증을 예방하기 위해 매우 중요하다.

중심 단어: 항혈소판 제제; 관상동맥 스텐트; 스텐트 혈전증

REFERENCES

1. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35:2541-2619.
2. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2008;51:172-209.
3. Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. Am J Cardiol 2008;102:1618-1623.
4. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013;381:1107-1115.
5. Riddell JW, Chiche L, Plaud B, Hamon M. Coronary stents and noncardiac surgery. Circulation 2007;116:e378-e382.