

급성 관동맥 증후군 치료의 최신 지견

경희대학교 의학전문대학원 내과학교실 심장내과

우종신 · 김명곤

Updates in the management of patients with acute coronary syndrome

Jong Shin Woo, M.D. and Myeong Kon Kim, M.D., Ph.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Acute coronary syndrome (ACS) represents a broad spectrum of ischemic myocardial events, including unstable angina, non-ST elevation myocardial infarction, and acute ST elevation myocardial infarction, which are associated with high morbidity and mortality. Early diagnosis and risk stratification are essential for initiation of optimal medical and invasive management. Randomized clinical trials over the past decade have revolutionized the care of patients with ACS. Therapeutic measures consist of administration of aggressive antiplatelet, antithrombotic, and antiischemic agents. In addition, patients with high-risk features, notably positive troponin, ST segment changes, and diabetes, benefit from early invasive intervention as compared to conservative strategies. Lifestyle interventions, modification of risk factor profile, and long-term medical treatment are of pivotal importance in reducing the long-term risk of recurrence. (Korean J Med 76:661-676, 2009)

Key Words: Acute coronary syndromes; Treatment; Secondary prevention; Antiplatelet agents; Anticoagulants

서 론

급성 관동맥 증후군은 전 세계적으로 주요한 사망 원인으로 불안정 협심증, 심근경색증 뿐만 아니라 급사에 이르는 넓은 범위의 심근 허혈 사고를 지칭한다. 급성 관동맥 증후군의 병태생리는 관동맥 내 동맥경화 죽상종의 파열, 혈전, 혈관 수축, 염증인자 등에 의한 심근의 허혈로 발생한다고 알려져 있다¹⁾. 급성 관동맥 증후군은 관동맥 내의 혈류장애의 정도에 따라 불안정 협심증, 비ST분절상승 급성 심근경색증, ST분절상승 급성 심근경색증으로 임상양상이 달라진다(표 1). 그러나 급성 관동맥 증후군은 관동맥 내의 혈전형성과 이로 인한 국소적인 혈류장애라는 공통적인 병태생리학적 기전을 가지므로 치료전략에 있어서 기본적인 항허혈

치료 이외에 항혈전요법이 중요한 위치를 차지하게 된다. 급성 관동맥 증후군의 진단과 위험도 평가는 내원 당시의 병력, 신체검진, 심전도 변화, 심근손상에 대한 생화학적 표지자에 기초한다. 이번 종설은 ACC/AHA의 2007년판 치료지침^{2,3)}과 ESC의 2007년판 치료지침⁴⁾을 기본으로 그 이후의 대규모 임상 연구 및 의미있는 소규모 연구들을 망라하고, 최근의 다양한 의견을 반영하여 최신 지견을 정리해 보고자 한다.

급성 관동맥 증후군 환자의 치료

ST분절 상승 급성 심근경색증은 관동맥의 혈류가 완전히 차단된 상태이기 때문에 혈류를 막고 있는 혈전을 용해시키

Table 1. Types of Acute Coronary Syndrome

Type	Symptoms	ECG	Myocardial necrosis	Coronary lesion	Acute treatment	Prognosis
UA	Recurrent chest pain <20 min	Non-ST elevation ST depression T wave inversion	None	Severe stenosis Small thrombosis	Aspirin Clopidogrel Thrombin inhibitor	Reinfarction Recurrent ischemia
NSTEMI	Recurrent chest pain <20 min	No ST elevation ST depression T wave inversion	Minor	Partial thrombotic occlusion with or without distal embolization or severe stenosis	Aspirin Clopidogrel Thrombin inhibitor GP IIb/IIIa inhibitors Early revascularization	Reinfarction Recurrent ischemia
STEMI	Severe chest pain >20 min	ST elevation LBBB New onset Q wave	Large	Total and persistent thrombotic occlusion	Immediate reperfusion Primary PCI Thrombolysis	Reinfarction Heart failure Arrhythmias

UA, unstable angina; NSTEMI, Non-ST elevation myocardial infarction; STEMI, ST elevation myocardial infarction; ECG, electrocardiography; LBBB, left ventricular bundle branch block; GP, Glycoprotein; PCI, percutaneous coronary intervention.

거나, 중재시술을 시행하여 빠른 시간 내에 혈류를 재개시켜 줌으로써 심근괴사의 진행을 억제하는 것이 주요한 치료 목표이다. 불안정 협심증이나 비ST분절상승 급성 심근경색증은 관동맥의 혈류가 완전히 차단된 상태가 아니기 때문에 우선 약물요법을 통해 혈류를 개선함으로써 허혈에 의한 증상을 해소하고 ST분절상승 급성 심근경색증으로의 진행을 막는 것이 일차적인 치료의 목표이나 경우에 따라서는 조기에 관상동맥조영술을 시행하여 필요시 중재시술을 시행하는 것이 더 도움이 될 수 있다. 따라서 급성 관동맥 증후군 환자에서는 1) 항혈소판제제 2) 항혈전제 3) 항허혈치료제 4) 재관류 요법이 치료의 네 가지 중요한 중심점이 된다.

1. 항혈소판 제제(Antiplatelet agents)

1) 아스피린(Aspirin): 혈소판의 cyclooxygenase-1의 비가역적 아세틸화를 일으켜 thromboxane A2의 형성을 막아 혈소판의 응집과 동맥 내 혈전 형성을 줄이는 역할을 한다. 불안정형 협심증 환자를 대상으로 한 여러 연구에서 장, 단기 심근경색증과 사망 등 주요 심혈관계 사건의 발생 빈도를 감소시켰으며⁵⁻⁷⁾, 혈전 용해제 치료 후 관상동맥의 재폐색을 감소시키고 허혈성 사건의 재발을 감소시킨다. 아스피린의 효과는 다양한 용량에서 나타나지만, 위장관 출혈 같은 부작용은 용량의존적으로 발생한다. CURE 연구⁷⁾에서 아스피린 용량을 75~325 mg으로 다양하게 투여하며 clopidogrel을 병용 투여 시 출혈 위험은 아스피린 100 mg에서 가장 낮은 것으로 밝혀졌다. 그러나 급성기에는 아스피린의 효과가 충분히 나타나기 위해 최소 150 mg 이상의 부하용량이 필요하

다⁸⁾. 또한 아스피린을 이전에 복용하던 환자일 지라도 중재시술이 시행되기 전에 75~325 mg의 아스피린을 다시 복용할 것을 권고하고 있다. 따라서 ST분절상승 심근경색증이 의심되는 모든 환자는 즉시(가능한 첫 24시간 내에) 아스피린 200~300 mg을 투여하고 이후 지속적으로 매일 100~200 mg을 복용하도록 한다. 아스피린의 부작용으로 소화기계 부작용이 있을 수 있으나 저용량의 아스피린의 투약으로는 그 빈도가 매우 낮다. 아스피린 사용의 금기증으로는 활동성 소화성 궤양, 국소 출혈, 출혈성 소인이나 아스피린에 대한 과민반응 등이 있다. 급성 관동맥 증후군이 의심되는 모든 환자에게는 특별한 금기증이 없는 한 즉시 아스피린을 투여해야 하며, 지속적으로 유지 하는 것이 좋다.

2) Thienopyridine 유도체: Ticlopidine과 clopidogrel은 P2Y₁₂ ADP (adenosinediphosphate) 수용체에 비가역적으로 결합하여 ADP 의존 혈소판의 응집을 억제한다. 화학적으로 두 약물은 유사하지만 ticlopidine은 중성구 감소증을 유발할 수 있고 혈전성 혈소판 감소증을 유발할 수 있다. CAPRIE 연구 결과에서⁸⁾ Clopidogrel은 죽상경화증 환자에서 심혈관 사고를 감소시키는 것이 아스피린만큼 효과적인 것으로 나타났으며, 부작용이 적고 추적 혈액검사가 필요 없으며 하루 한번 투여하기 때문에 ticlopidine보다 선호된다. 또한 아스피린에 대한 금기증으로 인해 아스피린을 투여할 수 없는 환자의 급성기 및 장기 유지요법으로 clopidogrel이 사용될 수 있다⁸⁾. ST분절상승 심근경색증에서 스텐트 삽입을 하는 경우 아스피린과 clopidogrel의 병용이 권장되는데, CURE 연구⁷⁾에

서 병용투여군에서 심혈관계 사망, 심근경색증 및 뇌졸중의 발생이 유의하게 감소하였다. 하지만 병용투여 시 아스피린의 용량 증가에 따른 효과의 강화는 관찰되지 않았다. 따라서 출혈 위험성을 고려하여 아스피린의 용량은 100 mg의 저용량으로 유지하는 것이 추천된다. 최근에는 clopidogrel과 관련되어 적절한 부하용량 및 clopidogrel에 대한 다양한 반응성이 관심의 대상이 되고 있다. 일반적으로 일일 75 mg의 clopidogrel을 투여할 때, 5-8일째에 항혈소판 효과가 평형상태에 도달하는 것으로 알려져 있다⁹⁾. PCI-CURE¹⁰⁾, CREDO¹¹⁾ 연구 등에서 중재시술을 시행하는 환자에서 300 mg 부하용량을 투여하였을 때 사망이나 심근경색증의 위험을 줄일 수 있으며, clopidogrel의 최대효과에 이르는 시간을 12~15시간으로 줄여주는 것으로 알려져 있다¹⁰⁻¹³⁾. 한편 600 mg의 고용량 부하용량을 투여하면 2시간만에 최대 항혈소판 효과를 나타낼 수 있으며¹⁴⁾, 600 mg의 clopidogrel 부하용량의 투여로 300 mg 부하용량을 투여한 환자들에 비해 clopidogrel 비반응성(nonresponsiveness)의 발생빈도를 약 1/4로 줄였다는 보고가 있다¹⁴⁾. 관상동맥중재술 4-8시간 전 600 mg clopidogrel 부하용량을 300 mg 부하용량과 비교한 ARMYDA-2 연구¹⁵⁾에서는 600 mg 부하용량이 안전하면서도 중재술 전후의 심근손상을 감소시켜 궁극적으로 30일째 사망, 심근경색증 및 목표혈관 재개통의 빈도를 감소시키는 결과를 보여주었다. 급성기 치료 후 유지 용법에 대해서는 아직 정립이 되어 있지 않으나, 중재시술 후에는 하루에 clopidogrel 75 mg을 적어도 1개월 이상, 약물방출 스텐트의 경우에는 종류에 따라 적어도 3~6개월 이상 투여해야 하고, 출혈의 위험이 크지 않은 경우에는 12개월 정도 사용하는 것이 이상적이라고 권고한다. 최근에는 스텐트 시술 후 아스피린과 clopidogrel의 2제요법보다 여기에 cilostazol을 추가한 3제요법이 시술 후 혈전관련 합병증을 줄이는데 더 도움이 된다는 연구들이 있다. 이들 연구에 의하면 3제요법을 사용하여 출혈의 위험성을 증가시키지 않고 심혈관 사건의 발생을 줄이는데 효과적이었다는 결과도 있지만, 특별한 효과의 상승이 없이 출혈 합병증만 증가하였다는 연구결과도 있어 아직 3제요법이 일반화되기에는 이른 감이 있다. 하지만 스텐트 관련 합병증의 위험도가 높다고 판단되는 시술의 경우에는 3제요법을 고려해 볼 만하다고 생각된다. 최근 clopidogrel에 대한 비반응성(nonresponsiveness) 또는 저반응성(hyporesponsiveness)이 관동맥 중재술을 시행 받는 환자들에게 심혈관계사건의 재발을 증가시키고, 아급성 스텐트 혈전증의 위험을 증가시키는 결과들이 보고되고 있다^{14,16,17)}. 따라서 clopidogrel에 대한 반

응성을 측정하여 clopidogrel에 대한 저반응성을 보이는 환자군을 미리 확인하여 향후 아급성 스텐트 혈전증에 대한 고위험군을 예측하는데 있어서 임상적으로 유용하게 적용될 수 있을 것이다. 또한 현재 이에 대한 극복방안으로 cilostazol 병용투여 등에 대한 연구도 활발히 진행되고 있는 상태이다^{18,19)}. 최근 omeprazole같은 약제의 병용투여²⁰⁾, cytochrome P450의 유전적인 다형 현상²¹⁾도 약제 흡수를 방해하거나 약제의 활성화에 영향을 미쳐 혈소판 억제 작용에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. 이상을 정리하면 급성 관동맥 증후군 환자에서 아스피린 100 mg과 병용하여 clopidogrel을 급성기에 투여하고(300 mg, 6시간 내 중재시술 시 600 mg), 최소 1개월에서 9~12개월까지 유지요법(75 mg)을 시행하는 것이 추천된다. 또한 clopidogrel에 대한 비반응성 또는 저반응성이 임상양상, 병용약제, 유전적 원인에 의해 발생할 수 있으므로 이에 대한 적절한 평가가 필요하다.

3) Glycoprotein IIb/IIIa 억제제: 급성 관동맥 증후군이 관상동맥 경화반의 파열과 혈소판 응집에 따른 혈전형성이 주 병리 기전이므로, 혈소판 응집의 최종 경로인 혈소판의 Glycoprotein (GP) IIb/IIIa 수용체를 차단하기 위한 약제로서 혈소판의 활성화가 중요한 역할을 하는 여러 임상적 상황(관상동맥 중재술, 급성 관동맥 증후군, 급성 심근경색증에서 혈전용해제 투여 등)에서 효과를 평가하기 위해 다양한 연구들이 이루어지고 있다. Abciximab은 GP IIb/IIIa 수용체에 대한 단클론항체(monoclonal antibody)로서 GP IIb/IIIa 수용체와 견고한 결합을 이루어 혈소판의 작용을 차단하며, 치료 중단 후 천천히 유리되어 24-48시간 후에 혈소판의 기능이 회복된다. Eptifibatide는 GP IIb/IIIa 수용체를 선택적으로 차단하는 cyclic peptide로서 짧은 반감기를 가지고 있어, 치료 중단 후 2~4시간이면 혈소판의 기능이 회복된다. Tirofiban은 섬유소원(fibrinogen)의 3개 peptide 서열과 유사한 구조를 가진 GP IIb/IIIa에 대한 nonpeptide 차단제로 GP IIb/IIIa에 대한 차단효과는 비교적 빨라 5분이면 효과가 나타나며, 약효 중단 후 약 4~6시간이면 혈소판의 기능이 회복된다. Lamifiban은 합성 non-peptide GP IIb/IIIa 차단제로 반감기는 약 4시간 정도이다. 이러한 약제들은 비ST분절 상승 급성 관동맥 증후군 환자에서 사망률과 급성 심근경색증 발생을 감소시키거나 출혈 합병증의 증가와 관련 있다²²⁾. Orofiban, sibrafiban, lefrifiban 등의 경구용 GP IIb/IIIa 수용체 차단제도 있으며 이 약제들에 대한 임상연구 결과도 보고되어 있다²³⁾. 일차적 경피적 관동맥 중재술을 시행받는 ST분절 상승 심근경색증

환자 300명을 대상으로 한 ADMIRAL 연구²⁴⁾는 abciximab 투여군이 위약군에 비해 재관류 이전 경색 관련 동맥 개통률, 6개월 좌심실 구혈률이 높았다. 또한 abciximab군에서 30일 사망률과 6개월 사망률, 재경색률, 목표 혈관 재건술률이 낮았다. 이 연구에서 복합 최종목표의 이득은 대부분 응급 목표 혈관 재건술률의 감소에 의한 것이었다. GP IIb/IIIa 차단제는 이뿐 아니라 troponin이 상승되어 있는 비ST분절상승 급성 관동맥 증후군 환자, ST분절 하강 환자, 당뇨병 환자 등 고위험군에서 더욱 큰 이득이 있는 것으로 나타났다^{25,26)}. Kong 등이 시행한 메타분석²⁷⁾에서 GP IIb/IIIa 차단제를 사용하고 중재시술을 시행한 20,186명의 비ST분절상승 급성 관동맥 증후군 환자에서 30일 사망률의 의미있는 감소를 보였다. 대부분의 이전 연구는 thienopyridine이 상용되기 전에 시행되었는데, ISAR-REACT2연구²⁸⁾에서는 아스피린과 clopidogrel 병용투여와 함께 abciximab의 투여의 효과에 대해 알아보았다. 2,022명의 비ST분절상승 급성 관동맥 증후군 환자에서 아스피린과 600 mg clopidogrel 투여와 함께 abciximab 투여 시 30일 사망률, 심근경색증 발생률, 응급 재개통률이 25% 감소되었는데 이 효과는 troponin 양성의 환자에서 두드러지게 나타났다. 하지만 GP IIb/IIIa 수용체 차단제의 치료 효과는 주로 조기 관상동맥 재관류술을 시행받은 환자에서 현저하였다^{29,31)}. Boersma 등이 시행한 메타분석 결과³²⁾에서도 관상동맥 중재술을 실시한 군에서는 GP IIb/IIIa가 사망 및 심근경색증을 감소시키는 뚜렷한 효과를 보여준 반면, 관상동맥 중재술을 시행하지 않은 군에서는 뚜렷한 치료효과가 관찰되지 않았다. 이상을 요약하면 중재시술이 예정되어 있는 고위험 급성 관동맥 증후군 환자에서 아스피린, clopidogrel과 함께 GP IIb/IIIa차단제의 3제 항혈소판 치료를 고려할 수 있다. 또한 미리 clopidogrel을 투여하지 못한 환자가 중재시술을 시행하게 되어 심혈관 조영실에서 clopidogrel을 시술 직전에 복용하게 된다면 시술 과정 동안에는 적절하게 혈소판이 억제되지 않아 혈전형성에 의한 합병증의 위험도가 높아질 수 있다. 이러한 상황에서 Glycoprotein (GP) IIb/IIIa 차단제를 병합 투여한다면 clopidogrel 단독투여에 비해 보다 빠르고 강력한 혈소판 억제 효과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

최근에 개발된 약제는 더 빨리 작용하며, 더 효과적인 경구 항혈소판제제를 목표로 하고 있다. 새로운 thienopyridine인 Prasugrel은 clopidogrel보다 혈소판 억제를 시켜³³⁾, TRITON-TIMI38 연구에서 사망, 심근경색증, 뇌경색 및 목표혈관 재건술의 빈도를 감소시키지만 출혈의 위험이 증가하는 단점

이 있다³⁴⁾. AZD6140은 경구형 P2Y₁₂ 길항제인데³⁵⁾, clopidogrel, prasugrel과는 달리 가역적인 결합을 한다. DISPERSE-2 연구에서 clopidogrel과 비교하여 심근경색의 발생을 감소시키는 추이를 보였으며, 주요 출혈성 합병증은 차이가 없었으나 경미한 출혈성 합병증은 증가하였다³⁶⁾. 경구형 protease-activatedreceptor (PAR)-1 길항제인 SCH 53048은 트롬빈(thrombin) 수용체 작용체에 의한 혈소판 응집을 빠르게 80% 이상 억제시켰다³⁷⁾. 현재 이 PAR-1 길항제에 대한 연구가 진행되고 있다.

2. 항혈전제(anticoagulants)

1) 헤파린(unfractionated heparin): 헤파린은 항트롬빈(antithrombin)과 결합하여 Xa 혈액응고인자와 트롬빈을 억제하여 항응고 효과를 나타내며, 분자량 5,000~30,000의 다양한 크기의 헤파린 혼성체로서 그 크기에 따라 각기 항응고 효과가 다르다. 또한 다양하게 혈장단백, 혈액세포, 내피세포와 결합하므로 항응고 효과의 개인차가 심하다. 따라서 항응고능효과를 검사(aPTT)해야 하고 혈소판이 풍부한 혈전의 트롬빈에는 효과가 제한적이다. 또한 1~2%에서 100,000/mm³ 이하의 심한 혈소판 감소가 나타나며 0.2%에서 자가면역 관련 헤파린 유도성 혈소판 감소증/혈전증(autoimmune unfractionated heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis)이 발생하므로 매일 CBC를 검사해야 한다. 아스피린과 헤파린의 병용투여는 사망률과 심근경색증의 발생을 33% 감소시키므로서 지난 20년간 급성 관동맥 증후군 환자에서 표준치료로 되어 있다³⁸⁾. 헤파린 투여 용량에 대해 살펴보면, 급성 심근경색증 환자에서 피브린-특이 혈전용해제를 투여한 경우 60 U/kg 일시 정주와 12 U/kg/h의 유지용량을 권장한다(70 kg 이상에서 최대 일시 정주용량 4,000 U, 유지용량 1,000 U/h). 혈전 용해제를 투여하지 않은 경우 60~70 U/kg, 12~15 U/kg이 권장되며²⁾, 심부정맥 혈전과 폐동맥 색전에서는 더 높은 80 U/kg, 18 U/kg가 권장된다^{39,40)}. 이때 aPTT를 50~70초로 유지하게 정주하며, 이를 연장시키는 인자로 나이, 성별, 혈청 크레아티닌 수치가 있으므로 나이가 많은 여자는 적은 용량의 일시 정주가 필요하며 당뇨, 흡연가, 100 kg 이상의 과체중에서는 더 많은 용량이 필요하다⁴¹⁾. 출혈의 위험성을 평가하기 위해 혈전 용해제와 헤파린을 병용하는 경우, 첫 3시간 이내에 aPTT를 측정하여야 하며 목표에 도달하기 전까지 6시간 간격으로 측정하고 목표에 도달한 이후 매일 측정해야 한다. 대부분의 대규모 연구에서 헤파린은 2~5일 동안 사용하였으며 적절한 사용기간은 정립되어 있지

않다. 또한 헤파린은 비용이 저렴하고, 신기능과 상관없이 사용할 수 있으며, 헤파린의 항응고 효과를 protamine을 이용하여 빠르게 억제할 수 있어 급성 관동맥 증후군 환자에서 중재시술을 하는 경우에 여전히 널리 사용되고 있다.

2) 저분자량 헤파린(low-molecular-weight heparin): 저분자량 헤파린은 해중합반응(depolymerization)을 한 것으로 dalteparin, nadroparin, enoxaparin 등이 있다. 이는 헤파린에 비해 보다 Xa 혈액응고인자에 대한 강력한 억제효과를 보이며, 예측 가능한 항응고 효과를 보이고, 혈소판 감소증 발생의 빈도가 낮다. 또한, 체중에 비례한 용량으로 간편하게 피하로 투여할 수 있으며, 혈액 검사를 통한 효과의 감시가 필요 없다. 비교적 최근에 시행된 A to Z 연구⁴¹⁾와 SYNERGY 연구⁴²⁾들에서는 비ST분절상승 급성 관동맥 증후군 환자에서 enoxaparin과 헤파린을 비교하여 enoxaparin이 안전하며 헤파린과 최소한 동등한 효과를 보임으로써 헤파린을 대용할 수 있는 약제임을 보였다. Petersen 등⁴³⁾은 비ST분절상승 급성 관동맥 증후군 환자에서 enoxaparin과 헤파린의 치료효과를 비교한 6개의 임상연구에 포함된 21,946명을 대상으로 메타 분석하여 enoxaparin이 출혈 합병증의 빈도에서는 차이가 없으면서, 30일 사망 및 심근경색증 발생에 대한 위험도를 감소시킨다는 결과를 보고하였다. 또한 dalteparin이나 nadroparin 등의 다른 저분자량 헤파린들은 반감기 등의 약리학 특성에서만 차이를 보일 뿐 정맥 혈전증에 대한 예방 및 치료효과는 각 약제 간 유사한 것으로 알려져 있다³⁸⁾. 각각의 연구 대상과 방법이 달라 헤파린과 저분자량 헤파린 중 어느 것이 우월한지를 평가하기는 곤란하다. 따라서 각 약제의 장단점을 고려하여 임상 상황에 따라 적절한 선택을 하는 것이 바람직하다.

3) 직접 트롬빈 억제제(direct thrombin inhibitor): 직접 트롬빈 억제제는 항트롬빈(antithrombin)과 상관없이 트롬빈과 직접적으로 결합하여 피브리노겐(fibrinogen)의 피브린(fibrin)으로의 전환을 억제한다. 11개 연구의 35,000명을 포함하는 메타분석⁴⁴⁾에서 직접 트롬빈 억제제와 헤파린을 비교하였는데 hirudin과 bivalirudin으로 치료한 ST분절상승 심근경색증 환자에서 심근경색증 발생률과 주요 출혈빈도를 감소시켰다. 반면 일가(univalent) 트롬빈 억제제인 argatroban, efegatran, inogatran은 심근경색증 발생률감소의 효과가 없었으며 출혈 빈도의 증가도 없었다. 전반적으로 hirudin의 경우에는 헤파린에 비해 중등도의 효과는 있으나 출혈성

합병증 증가로 임상적으로 명확한 이득이 있다고 보기는 어렵다. 이에 반해 bivalirudin은 헤파린과 비교하였을 때 효과적이고(사망률 감소, 심근 경색증 발생률 감소), 안전한 약제(주요 출혈 빈도도 감소)이다. REPLACE-2연구⁴⁵⁾에서 GP IIb/IIIa 차단제와 bivalirudin의 투여군이 GP IIb/IIIa 차단제와 헤파린투여군과 비교하였을 때 사망률, 심근경색증 발생 및 긴급 관동맥재건술 등의 지표로 평가한 임상적 효과는 차이를 보이지 않았으나 출혈성 합병증을 감소시키는 결과를 보여주었다. ACUITY연구⁴⁶⁾는 13,819명의 고위험의 비ST분절상승 급성 관동맥 증후군 환자를 대상으로 한 대규모 무작위 임상연구로 헤파린/저분자량 헤파린과 GP IIb/IIIa 차단제 병용군, bivalirudin과 GP IIb/IIIa 차단제 병용군, bivalirudin 단독 투여군을 비교하였다. 사망률, 심근경색증 발생, 긴급 관동맥재건술 등의 지표에서 세 군은 비슷한 결과를 보였다. 중재시술 전⁴⁷⁾과 후⁴⁸⁾에 bivalirudin 단독투여로 전환하였을 때에도 헤파린이나 저분자량 헤파린과 비교하여 안전하고 효과적인 결과를 보여 주었다. 하지만 4,570명의 중재시술 전 600 mg clopidogrel을 투여한 심근 표지자 음성의 안정형 협심증 또는 불안정 협심증 환자를 대상으로 한 ISAR-REACT3 연구⁴⁹⁾에서는 헤파린 단독요법보다 bivalirudin투여군이 출혈 빈도는 33% 감소하였으나 사망률, 심근경색증 발생, 긴급 관동맥재개통술 등효과면에서는 차이가 없었다. 이러한 많은 연구에서 bivalirudin은 다른 항응고요법과 비교하여 허혈성 합병증에 대한 효과는 비슷하지만 출혈 경향은 줄일 수 있음을 보여주고 있다. 현재 직접 트롬빈 억제제는 고가의 치료약제이지만 효과면에서 헤파린에 비해 큰 차이를 보이지 않아 헤파린 관련 혈소판 감소증이 있을 때 추천되고 있으며 급성 관동맥 증후군에서는 bivalirudin만이 경피적 관동맥 중재술 시의 치료제로 인정받고 있다.

4) Xa 혈액응고인자 억제제(Factor Xa inhibitors): Fondaparinux는 헤파린이나 저분자량 헤파린과 비슷하게 항트롬빈(antithrombin)에 결합하여 간접적으로 Xa 응고인자를 억제하지만 트롬빈(thrombin)에는 작용하지 않는다. OASIS-5⁵⁰⁾는 20,078명의 비ST분절상승 급성 관동맥 증후군 환자를 대상으로 fondaparinux와 enoxaparin을 비교한 연구로 두 군에서 사망률, 심근경색증 발생, 난치성 허혈(refractory ischemia)의 발생 등은 큰 차이가 없었으나 출혈성 합병증은 유의하게 감소하였다. OASIS-5 연구의 부분군 분석⁵¹⁾은 중재시술을 시행하는 환자와 신부전이 있는 환자에서 fondaparinux의 사용에 대해 중요한 점을 시사해 주고 있다. 중재시술을 시행

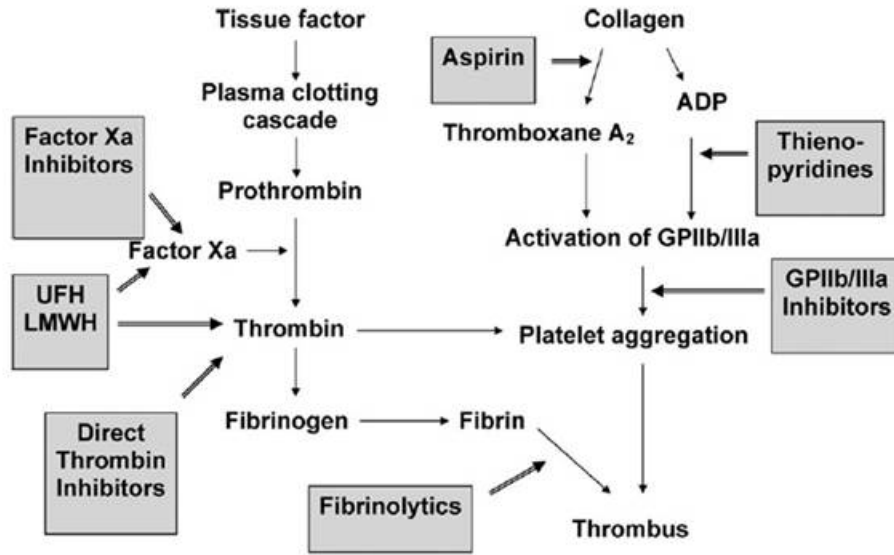


Figure 1. Sites of antithrombotic drug action. Antithrombotic agents are identified by a gray background. ADP, adenosine diphosphate; GP, glycoprotein; UFH, unfractionated heparin; LMWH, low molecular weight heparin.

받은 6,238명의 환자에서 fondaparinux 투여군은 허혈성 합병증은 비슷하였고 주요 출혈 합병증을 54% 감소시켰으나, 사구체 여과 속도가 58 mL/min/1.73 m² 이하인 환자에서는 출혈 경향이 증가하였다. 반면에 카테터 혈전증은 2배 이상 발생하여 헤파린과 같이 사용해야 함을 보여주었다. 그러나 재관류 요법을 시행하지 않은 ST분절상승 급성 심근경색증 환자에서 fondaparinux의 효과를 알아본 OASIS-6 연구⁵²⁾에서 fondaparinux는 출혈 합병증은 증가시키지 않으면서 사망률과 재경색을 줄여주는 효과를 보였다. Bivalirudin처럼 fondaparinux는 헤파린이나 enoxaparin보다 출혈 합병증은 적게 나타났기에 출혈의 위험이 높은 환자에서 초기 보존적 치료 시 추천될 수 있다.

현재의 급성 관동맥 증후군에서 약물치료는 항혈소판제와 항혈전제에 중점을 두고 있다. 이러한 약제들의 작용 부위를 그림 1에 요약하였다^{53,54)}. 최근에는 작용시간이 짧고 가역적이며 경구복용이 가능한 Xa나 IIa 응고인자를 억제하는 여러 가지 새로운 항응고제가 개발 중이다⁵⁵⁾. 또한 IXa 응고인자의 활성화를 조절하는 길항제⁵⁶⁾나 von Willebrand 응고인자⁵⁷⁾에 대한 억제제의 제1상 결과가 보고되고 있다. 향후 이러한 약제들이 급성 관동맥 증후군 환자에서 얼마나 빠르게 작용하는지, 가역적이며 효과적인지, 또한 안전함에 대한 임상 연구들이 더 진행되어야 할 것이다.

3. 항허혈 치료제(Anti-ischemic drugs)

1) 베타 차단제(β -blockers): 베타1 수용체를 억제함으로써 심근 산소 요구량을 감소시키고 이완기간의 증대로 관상동맥과 측부 순환 혈류를 증가시키는 것이다. 베타 차단제의 경구 투여는 금기증이 없으면 초기 24시간 내에 시작되어야 한다. 또한 흉통이 지속되거나 특히 흉통이 빈맥이나 고혈압과 동반되어 있을 때에는 정맥주사로 투여하는 것이 권유된다. 하지만 급성 관동맥 증후군의 초기에 모든 환자에서 베�타 차단제를 정맥주사로 투여하였던 몇몇 임상연구에서 심근경색증의 재발이나 사망을 줄이지 못하였다. 다만 심각한 심실 빈맥의 발생과 약간의 재경색을 줄이는 효과는 관찰되었으나 심인성 쇼크 발생이 증가하였다. 따라서 급성 관동맥 증후군의 모든 환자에서 초기에 베타 차단제를 정맥 주사하는 것은 권유되지 않는다. 즉 베타 차단제의 투여 전에 심한 일도 방실 차단(PR 간격>0.24초), 인공 심박동기가 삽입되지 않은 2도 혹은 3도 방실 차단, 기관지 천식의 과거력, 급성 좌심실 부전, 쇼크에 대한 고위험군 등의 금기증이 없는지 면밀한 평가가 필요하다. 또한 낮은 심박출량을 반영하는 핏노나 동성 빈맥, 50회/분 미만의 심한 동성 서맥, 수축기 혈압 90 mmHg 미만의 저혈압이 있는 환자에게도 이러한 상황이 해결될 때까지는 급성기에 베타 차단제 투여를 하지 않아야 한다^{58,59)}.

2) 질산염제제(Nitrate): 혈관 평활근을 이완시키는 직접적인 내피세포 비의존성 혈관확장제로 말초의 동맥 또는 정맥혈관을 확장시켜 심장의 전부하, 후부하를 감소시키고, 관상동맥을 확장시켜 관상동맥 혈류를 향상시키며, 측부 혈관(collateral vessel)을 이완시켜 전반적인 심근 내 혈류의 흐름을 향상시킨다^{60,61}. 그래서 죽상경화반이 파괴된 부위의 관상동맥 확장은 급성 심근경색증 환자에게 이득을 줄 수 있으며, 관상동맥 연축이 동반된 경우는 특히 유용하다. 또한 질산염제제는 허혈성 통증의 감소를 위해 사용되며, 좌심실 부전이 동반된 ST분절상승 심근경색증 환자에서 혈관확장제로서도 이용된다. 하지만 이러한 심근 산소 요구량의 감소는 베타 차단제가 동시에 투여되지 않으면 반사 작용으로 발생하는 심박동수 및 수축력의 증가로 상쇄된다. 급성 관동맥 증후군으로 입원을 하는 환자들 중 나이트로 글리세린 설하정과 베타 차단제 투여에도 흉통이 지속되거나, 모든 저혈압이 없는 고위험군 환자에서는 나이트레이트 정주가 효과적일 것으로 간주되고 있으므로, 급기증(저혈압이 있거나 24시간 이내에 sildenafil을 복용한 경우 등)이 없는 한 나이트레이트 정주를 시행하는 것이 좋다. 정주 속도는 10 mcg/min의 속도로 시작하여 지속 주입을 하고 증상의 개선이나 혈압의 반응이 보일 때까지 3-5분 간격으로 10 mcg/min씩 증량한다. 일반적으로 이전에 정상 혈압이었던 환자에서는 수축기 혈압을 110 mmHg 미만으로 그리고 고혈압인 경우에는 평균 동맥압의 25% 이상 아래로 떨어뜨려서는 안 된다. 증상이 조절되면 경구제로 바꾸고 나이트레이트를 사용하지 않는 기간을 두어 약제 내성이 생기지 않도록 한다⁶². 또한 우심실 경색이 의심되는 경우에는 투여하지 말아야 한다. 하지만 치료적 이득의 관점에서 볼 때, 사망률을 감소시키는 것으로 증명된 베타차단제나 전환효소억제제와 같은 치료를 쓸 수 없을 정도로 혈압저하를 일으키면서까지 질산염제제를 사용할 필요는 없다.

3) 칼슘통로 차단제(Calciumchannel blocker): ST분절상승 심근경색증 환자나 불안정 협심증 환자를 대상으로 한 연구에서 속효성 nifedipine은 투여시기에 관계 없이 재경색이나 사망률을 감소시키지 못하였다^{64,65}. 오히려 저혈압이나 빈맥이 있는 환자에게는 허혈 부위의 관동맥 관류를 저하시키고, 심장 혈류 전환(coronary steal) 현상을 유발하며, 교감 신경계를 반사적으로 활성화시키고, 심근 산소요구량을 증가시켜 해로울 수 있다⁶⁴. 특히 80 mg 이상인 경우에는 사망률과 비례한다고 보고되어 있다. Verapamil은 여러 연구에서

전체적으로는 사망률의 감소를 보이지 않지만, 하위군 분석에 의하면, 베타 차단제를 사용할 수 없고 좌심실 기능이 보존되어 있는 ST분절상승 심근경색증 환자들에게 경색 수일 후에 속효성 verapamil을 투여했을 경우, 재경색, 사망의 복합 최종목표의 빈도가 감소하였다. 하지만 첫 24-48시간 이내에 심부전, 서맥이 있는 환자들에게는 치명적이다⁶⁵⁻⁶⁷. Diltiazem의 경우, 좌심실 기능이 보존되어 있고 심부전이 없는 MEDIT 연구⁶⁸와 DRS 연구⁶⁹에서 Q파 심근경색이나 비Q파 경색에서 속효성 diltiazem은 이득이 있었다. 하지만 MEDIT 연구⁶⁸ 연구에서는 베타 차단제가 병용되었던 점과 아스피린이 상용되기 전의 연구라는 점을 고려해야 하고, 좌심실 부전이 있는 환자에서 diltiazem은 치명적이라는 점을 주의해야 한다⁶⁷. 급성 관동맥 증후군 환자에서 칼슘통로 차단제의 역할에 대해 상충되는 결과들이 있지만 이상을 종합해보면 질산염제제와 베타 차단제를 사용해도 증상이 조절되지 않거나 베타차단제에 금기인 환자에서 진행하는 심근 허혈을 줄이고, 심방 세동이나 조동의 심실박동수를 조절하기 위하여 심부전, 좌심실 기능부전, 방실 차단이 없는 경우 verapamil이나 diltiazem을 투여할 수 있다.

4. 재관류 요법(Reperfusion therapy)

1) 혈전용해 요법(thrombolytic therapy): ST분절상승 심근경색증 환자에서 혈전용해 요법은 여러 임상 연구들에서 혈전 용해 요법이 12시간 이내에 이루어졌을 때에만 기능적, 임상적 호전 및 사망률의 호전을 기대할 수 있음을 제시하고 있다. 반면 비ST분절상승 급성 관동맥 증후군환자에서는 해로운 효과를 나타내므로, 혈전용해 요법을 사용해서는 안 된다. 혈전용해 요법은 성별, 당뇨병의 유무, 혈압(수축기 혈압이 180 mmHg 미만인 경우)^{70,71}, 맥박수, 이전의 심근경색증의 병력⁷² 등과 관계없이 사망률을 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있으며, 이러한 사망률의 호전 효과는 전벽부 경색, 당뇨병, 저혈압(수축기 혈압 100 mmHg 미만), 빠른 맥박수(맥박수 분당 100회 이상)⁷²인 경우에 더욱 큰 것으로 알려져 있다. 혈전용해 요법은 조기에 시행될수록 보다 좋은 결과를 보이며, 3시간 이내에 치료가 이루어지는 경우 가장 효과가 좋은 것으로 알려져 있으나, 증상 발현 12시간까지는 유용하다. 반면, 우심실 경색 또는 큰 경색 위험부위를 시사하는 전흉부 유도의 ST분절 하강이 동반된 경우를 제외한 하벽 경색에서는 그 효과가 비교적 적은 것으로 알려져 있다. 혈전용해 요법의 금기증은 표 2와 같다. 혈전용해제 사용을 주저하는 가장 큰 이유는 출혈의 위험성 때문이다. 하

Table 2. Contraindications and cautions for fibrinolytic use in STEMI

Absolute Contraindications

- Any prior intracranial hemorrhage
- Known structural cerebral vascular lesion (e.g., arteriovenous malformation)
- Known malignant intracranial neoplasm (primary or metastatic)
- Ischemic stroke within 3 months except acute ischemic stroke within 3 hours
- Suspected aortic dissection
- Active bleeding or bleeding diathesis (excluding menses)
- Significant closed head or facial trauma within 3 months

Relative contraindications

- History of chronic, severe, poorly controlled hypertension
- Severe uncontrolled hypertension on presentation (SBP >180 mmHg or DBP >110 mmHg)
- History of prior ischemic stroke >3 months, dementia, or known intracranial pathology not covered in contraindications
- Traumatic or prolonged (>10 minutes) CPR or major surgery (<3 weeks)
- Recent (within 2-4 weeks) internal bleeding
- Noncompressible vascular punctures
- For streptokinase/anistreplase: prior exposure (>5 days) or prior allergic reaction to these agents
- Pregnancy
- Active peptic ulcer
- Current use of anticoagulants: the higher the INR, the higher the risk of bleeding

Table 3. Comparison of approved fibrinolytic agents

	Streptokinase	Alteplase (tPA)	Reteplase (rPA)	Tenecteplase (TNK-t-PA)
Dose	1.5 MU in 30-60 min	Up to 100 mg in 90 min (based on weight)	10 U×2 (30 min apart) each over 2 min	30-50 mg based on weight
Bolus administration	No	No	Yes	Yes
Antigenic	Yes	No	No	No
Allergic reactions (hypotension most common)	Yes	No	No	No
Systemic fibrinogen depletion	Marked	Mild	Moderate	Minimal
90-min patency rates (%)	≈50	≈75	≈75	≈75
TIMI grade 3 flow (%)	32	54	60	63
Cost per dose (US\$)	568	2750	2750	2750 for 50 mg

지만 출혈 위험성으로 사용하지 않는 것보다 사용 후 사망률을 감소시키는 이익이 더 크다. 혈전 용해제 선택에는 여러 가지 요소를 고려하며 특히 비용적인 측면과 함께 사망의 위험성, 뇌출혈의 위험성을 잘 고려해야 한다. 증상 발현 후 4시간 이내에 빠른 재관류를 위해서는 고강의 용해제인 accelerated tPA (tissue plasminogen activator)가 고려되는데, 저 위험도의 환자나 뇌출혈의 위험이 높은 환자에서는 streptokinase를 사용해도 결과의 차이를 보이지 않는다. 특히 증상 발현 후 4시간에서 12시간 사이의 환자에서 저위험군이

며, 뇌출혈의 위험도가 높은 환자에서는 비용 측면으로 봤을 때 streptokinase의 사용이 더 좋다. 현재에는 tPA를 사용하기에 적당한 환자에서 사용하기 쉽고 잘못된 용량 사용의 가능성이 낮으며, 뇌 이외의 출혈이 적은 reteplase 혹은 tenecteplase의 사용이 권유되고 있다. 현재 사용 중인 혈전용해제의 특징과 용법은 표 3에 정리하였다.

2) 조기 침습적 요법과 조기 보존적 요법(Early invasive therapy and early conservative management): 급성 관동

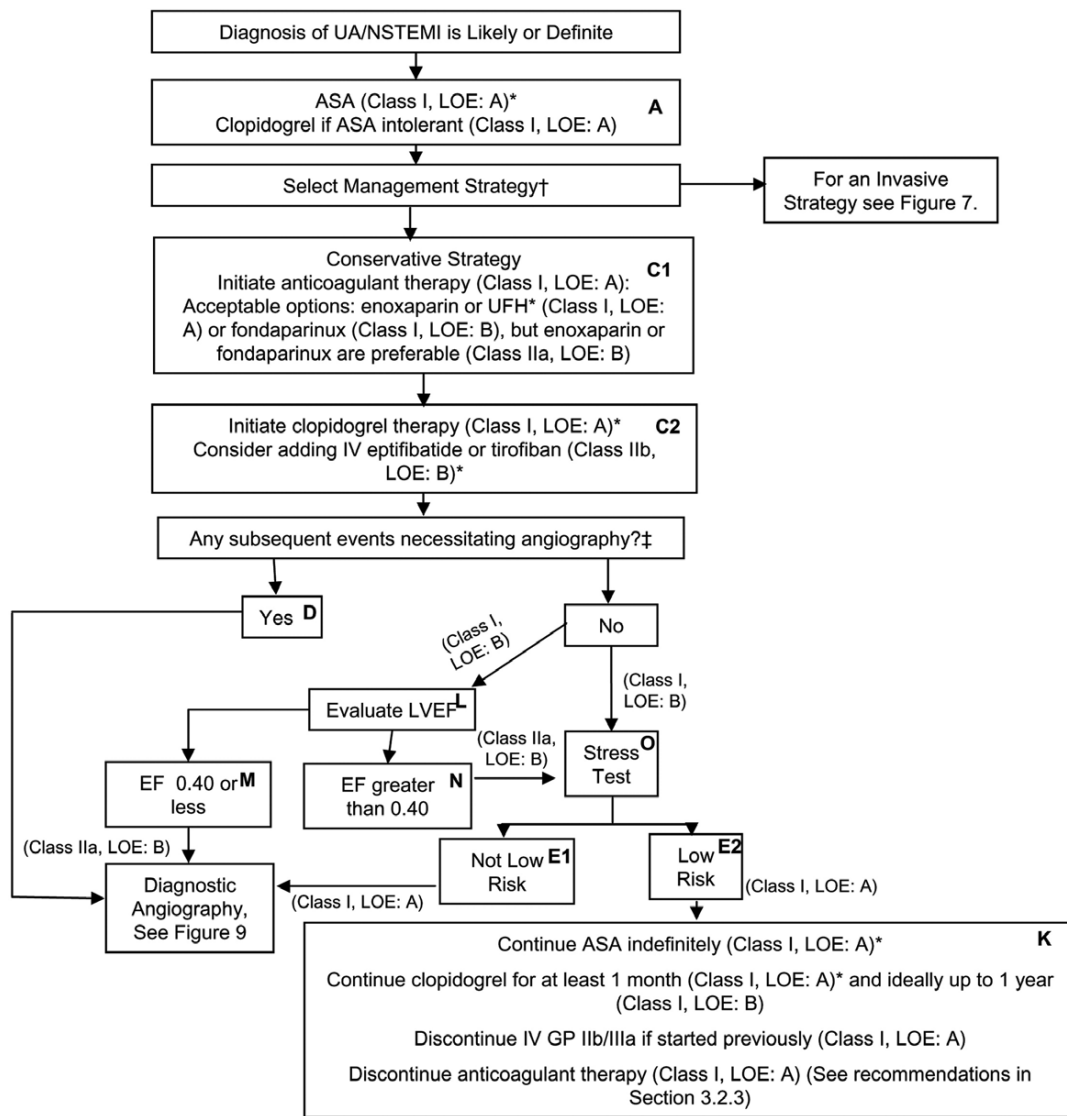


Figure 2. Algorithm for patients with UA/NSTEMI managed by an initial conservative strategy.

백 증후군 환자에 대한 치료는 재관류 요법의 시기 및 대상에 따라 48시간 이내에 관동맥 조영술 및 중재술을 시행하는 조기 침습적 치료와 유발검사에서 유의한 양성결과가 나온 일부 고위험군 환자에서만 이를 시행하는 조기 보존적 치료로 나눌 수 있다. 7개의 무작위 임상연구에 대한 메타분석에서 비ST분절상승 급성 관동맥 증후군 환자에서 침습적 치료군이 사망률과 심근경색증 발생률이 감소하였다⁷³⁾. 또한 5년간 추적관찰한 RITA-3 연구⁷⁴⁾와 FRISC-II 연구⁷⁵⁾도 조기침습적 치료법의 이점을 확고히 했다. 최근 연구에서는 여성⁷⁶⁾, 노인⁷⁷⁾, 만성 신장질환자⁷⁸⁾에서 조기 침습적 치료법이 더 효과가 있었다는 결과를 보여주고 있다. 하지만 이전 연

구에서 중재시술의 시간이 2.4시간(ISAR-COOL⁷⁹⁾)에서 96시간 (FRISC-II 연구⁷⁵⁾)으로 다양하고 그 결과도 모두 일치하지 않아 조기 침습적 치료의 최적의 시간이 언제인지는 아직 불확실하다. 다만 한 가지 중요한 점은 항혈소판제제(clopidogrel, GPIIb/IIIa 차단제), 항혈전제의 병합요법으로 중재시술까지의 허혈 합병증의 위험이 낮춰질 것으로 예상되므로 24-72시간 이내에 조기 침습적 치료를 할 것을 권고하고 있다. 따라서 약물요법을 시행하여도 지속되는 안정 시 흉통이 있는 자, 심장 생화학 표지자 양성자(TnT 또는 TnI), 새로 발생한 ST분절하강, 심부전 증상이나 징후 또는 승모판 역류가 새로 발생하거나 악화, 비침습적 검사에서 고위험 결

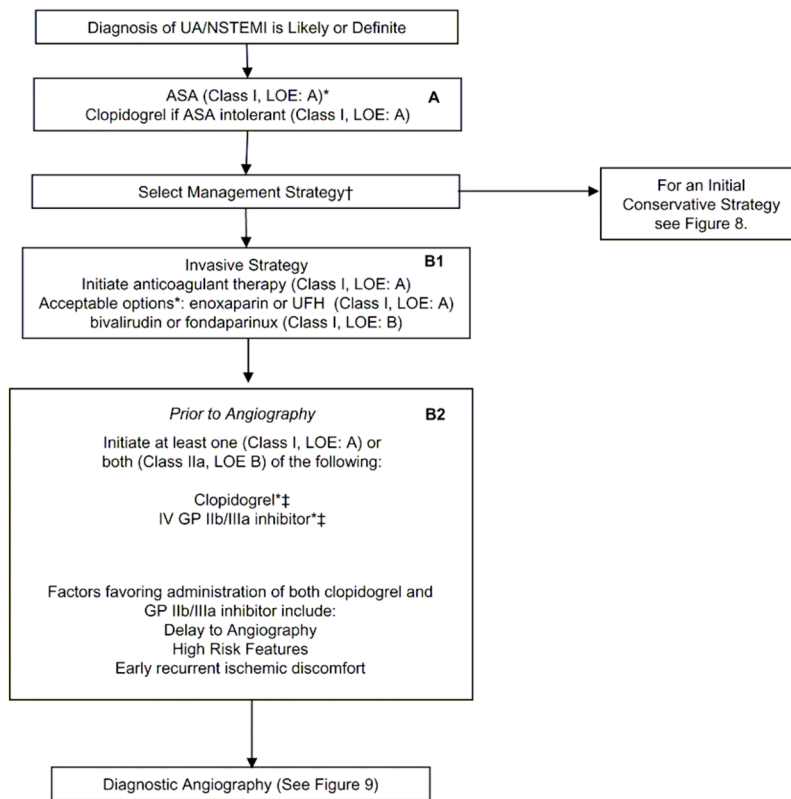


Figure 3. Algorithm for patients with UA/NSTEMI managed by an initial invasive strategy.

과, 혈액학적 불안정, 지속적인 심실성 빈맥, 6개월 전 중재 시술을 받은 병력, 이전에 우회수술을 받은 병력, 고위험점수(예, TIMI, GRACE), 좌심실 기능의 감소(좌심실 구출률 40% 이내)되어 있는 고위험군 급성 관동맥 증후군 환자에서는 조기 침습적 치료가 적극적으로 권장되며, 고위험의 특성이없는 비ST분절상승 급성 관동맥 증후군 환자에서는 보존적 치료와 조기 침습적 치료 두 가지가 모두 가능하다. ACC/AHA에서 권고하는 비ST분절상승 급성 관동맥 증후군의 보존적 치료와 조기 침습적 치료 경로는 그림 2와 그림 3에 요약되어 있다²⁾.

3) ST분절상승 심근경색증의 재관류 요법: 응급실을 내원한 ST분절상승 심근경색증 환자에서 재관류 방법을 결정할 때 중요한 요소는 1) 증상 발현 후 경과된 시간 2) ST분절상승 심근경색증의 위험도 3) 혈전용해의 위험도 4) 숙련된 중재시술 팀으로의 이송에 걸리는 시간이다. 이들 요소를 고려한 후 혈전용해제를 사용할 지, 중재시술을 시행할 지를 결정하여 치료를 시행하여야 한다. 응급실 도착에서 혈전 용해제 투여(door to needle time)까지는 30분 이내로, 중재시술까

지(door to balloon time)는 90분 이내에 이루어져야 한다. 중재시술까지 90분 이내에 가능하다면, 증상 발현 12시간 이내의 ST분절상승 심근경색증 환자는 일차적 관상동맥 중재시술을 시행하는 것이 좋다. 증상 발현으로부터 재관류가 이루어질 때까지 소요되는 시간이 환자의 예후에 영향을 미치는 중요한 인자이다. 환자의 증상 발현이 12시간 이내에서 24시간 이내인 경우에도, 중증의 울혈성 심부전이나, 혈액학적으로 불안정하거나 지속적인 허혈 증상이 있는 경우에도 일차적 관상동맥 중재시술을 시행하는 것이 적절하다. 또한 심인성 쇼크가 발생한 환자에서 75세 미만이고 증상 발현 36시간 이내이며, 심인성 쇼크가 발생한지 18시간 이내에 재관류 요법을 시행할 수 있다면 일차적 중재시술을 시행하는 것이 좋다. 75세 이상이라도 이전 운동 능력이 양호하였고, 재관류 요법의 시행에 적절하며, 침습적 치료에 동의한다면 침습적 치료를 선택할 수 있다. 현재에는 수술적 재관류 방법이 최우선으로 권유되지는 않는다. 하지만 10~20% 정도의 환자에서 현재에도 관동맥 우회수술(Coronaryartery bypass graft surgery)을 우선 시행하는 경우가 있는데, 혈전용해제사용 혹은 중재시술 후에도 계속되고 반복되는 통증이 있거나 고위

협도의 관상동맥 병변(좌주간지 협착) 혹은 심실 중격 파열, 유두근의 이상으로 심한 승모판막 부전 등의 합병증이 나타났을 때가 적응증이 된다.

4) 장기 약물 치료 및 2차 예방(Long-term management and secondary prevention): 비ST분절상승 급성 관동맥 증후군 환자는 ST분절상승 급성 심근경색증 환자와 비슷한 정도로 허혈 재발 사고가 발생한다. 그러므로 생활습관의 개선, 위험인자의 관리와 약물치료가 향후 약물치료와 2차 예방에 매우 중요하다. 생활습관 개선이란 금연, 정기적인 운동, 식이 치료(저염식, 포화지방이 전체 섭취 칼로리의 7% 이하, 콜레스테롤 수치가 200 mg/dL 이하가 되도록 함) 등을 들 수 있다. 현재 추천되는 정기적 운동이란 걷기, 조깅 같은 유산소 운동을 30분 이상 최소 일주일에 3-4회 이상 시행할 것을 추천하고 있다. 비만한 자에 있어서 체중 관리 역시 중요한데, 이는 육체적 운동과 병행하여야 한다. 의미있는 체중 감소는 혈당 조절과 혈중 지질의 개선, 혈압 조절 등의 이차적 이득을 얻을 수 있다. 이때 목표 체중 감소는 체질량 지수를 25 kg/m² 이하로 하여야 하며 바람직한 체질량 지수로 18.5에서 22.9 kg/m²를 권고하고 있다. 허리둘레는 여성의 경우 88 cm 이하, 남성은 102 cm 이하를 목표로 줄일 것을 권고하고 있다. 또한 혈압은 140/90 mmHg 이하를 목표로 하며, 만성 신장 질환이나 당뇨병이 있는 경우 130/80 mmHg 이하로 조절해야 한다. 급성 관동맥 증후군 환자에서 혈당 조절은 필수적인데 HbA_{1c}를 측정하여 6.5% 이하가 되도록 정상에 가깝게 조절하도록 한다.

스타틴은 초기 콜레스테롤 수치와 상관없이 관상동맥 질환을 지닌 모든 부분군(subgroup)의 환자에서 2차 예방에 중요하다는 점은 여러 연구에서 확고하게 입증되고 있다. 17,963명을 대상으로 한 13개 임상연구에 대한 메타연구에서 초기 스타틴 치료가 안정성에 대해 밝혔고, 2년간의 추적관찰에서 허혈 관련 사고의 의미있는 감소를 보고하였다⁸⁰⁾. 그래서 현재 가이드라인에서는 입원치료 시 초기(1일에서 4일 이내)에 식이치료와 약물치료를 시작하여 LDL 콜레스테롤을 100 mg/dL 미만으로 그리고 최근에는 70 mg/dL 이하로 낮출 것을 권고하고 있다. 최근의 몇몇 연구들을 보면 너무 낮은 LDL 수치는 간수치나 근육 효소 수치 상승과 같은 스타틴의 비교적 흔한 부작용 외에도 암의 발생⁸¹⁾이나 당대사의 저해 또는 당뇨병의 발생⁸²⁾과 같은 중대한 부작용과도 관련이 있을 수 있어 논란이 있지만 15개의 무작위 대조군 연구들

을 분석한 결과, 낮은 LDL 콜레스테롤과 암 발생과는 반비례 관계가 있지만, 스타틴에 의한 암 발생 증가의 증거는 없었다⁸³⁾. 또한 당대사에 관한 대부분의 연구에서는 고용량의 atorvastatin과 저용량의 스타틴을 비교할 때 큰 차이가 없는 것을 보고하고 있다⁸⁴⁾. 스타틴의 다양하고 확고한 이로운 효과와 현저히 낮은 부작용을 고려할 때 고용량 투여, 약물 상호 작용, 다른 약제(예, fibrate)와의 병합요법 등에 주의하며 정기적(4-6개월마다)인 추적 혈액검사(간기능, creatinine kinase 등)를 시행하여 사용한다면 급성 관동맥 증후군 환자에서 스타틴은 빠질 수 없는 약제이다.

5) 베타 차단제: 앞서 설명한 것과 같이 심장 박동수와 심장 수축력을 감소시켜 심근의 산소요구량을 줄여줌으로써 심근의 허혈을 개선시켜 주고, 재경색의 발생이나 사망률, 심근경색 후 치명적인 부정맥의 발생과 이로 인한 심장 돌연사를 줄여줌으로써 급기증만 아니면 반드시 사용해야 한다. 또한 ST분절상승 심근경색증 환자가 급성기에서 회복되면 이차예방을 위한 치료로 반드시 계획되어야 하며, 특히 좌심실 기능이 감소된 환자에서는 지속적인 사용이 필요하다.

6) 레닌-안지오텐신계 차단제(Inhibition of rennin-angiotensin-aldosterone system, RAS): 항혈소판제제, 스타틴, 베타차단제와함께 심근경색으로의 진행과 사망을 줄여주는 것으로 알려져 있으며, 좌심실 기능이 저하된 환자에서 심장의 재형성을 조절하는데 중요한 역할을 한다. 죽상경화증이 진행되어 AT1수용체(angiotensin II type 1 receptor)의 발현이 증가하면 레닌-안지오텐신계 차단제를 투여하여 이를 억제함으로써 죽상경화증을 호전시킬 수 있다는 동물실험 결과들은 심장의 재형성에 좋은 효과가 있는 것 외에 항죽상경화 효과(antiatherogenic effect)도 있음을 시사한다. 또한 급성 관동맥 증후군에서 죽상경화반의 염증이 죽상반 파열을 유발하는 중요한 기전으로 생각되며, 죽상반 내 전환효소(Angiotensin-converting enzyme) 활성도가 증가하고 이것이 죽상반의 불안정성과 관련되어 있다는 것이 알려지면서 전환효소 억제제가 죽상반의 안정화에 기여할 수 있을 것으로 기대되었다. 이는 HOPE 연구⁸⁴⁾에서 전환효소 억제제가 급성 심근경색증의 발생률을 20% 줄임으로써 잘 증명되었다. 따라서 급기증이 없는 한 급성 관동맥 증후군 환자에서는 초기에 전환효소 억제제를 투여하여야 하며, 이를 장기간 투여하여야 한다. 이의 효과는 당뇨병, 고혈압, 만성 신부전,

심부전의 징후가 있는 자, 좌심실 기능이 저하된 자 등의 고 위험군에서 크다 하겠다. 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin II receptor blockers)의 경우 이와 같은 뚜렷한 증거는 없으나, 최근 ONTARGET 연구⁸⁵⁾에서 급성 심근경색증의 발생에 있어서 telmisartan과 ramipril 간에 유의한 차이가 없었다. 따라서 심부전이나 좌심실기능이 저하된 전환효소 억제제에 반응하지 않는 환자나 부작용으로 사용할 수 없는 환자에서 안지오텐신 수용체 차단제의 사용을 고려해 볼 수 있다. 마지막으로 알도스테론 차단제의 경우 심부전이나 좌심실 기능이 저하된 급성 관동맥 증후군 환자에서 전환효소 억제제와 베타 차단제의 투여와 함께 고려해 볼 수 있다.

결 론

현재의 치료지침^{2,4)}은 모든 관동맥 증후군 환자에서 항혈소판제제와 함께 항혈전제의 사용을 강조한다. 그러므로 각 개인의 허혈상태에 대한 위험도 평가뿐 아니라 출혈 위험성에 대해서도 평가하여 어떠한 약제가 좋을지를 결정해야 한다. 아스피린과 더불어 헤파린 같은 항응고제의 병용요법은 혈전용해요법을 시행하는 환자에서도 사용할 수 있으며 아스피린과 clopidogrel의 병용투여는 매우 효과적이며 안전한 치료이다.

베타 차단제는 좌심부전을 지닌 환자에서 금기증이 아니면 조기에 시작하여 유지하는 것이 효과적이다. 아스피린, 재관류 치료, 베타 차단제를 사용한 후 RAS 차단제는 반드시 고려해야 한다. 특히 고위험군에서는 평생 전환효소억제제를 꼭 투여하도록 한다. 전환효소 억제제를 대체해야 하는 경우 안지오텐신 수용체 차단제를 사용할 수 있다. 지질 강하 효과와 함께, 항염증 효과를 지닌 스타틴의 투여도 빠져서는 안 된다.

비ST분절상승 급성 관동맥 증후군 환자는 우선적으로 약물 요법을 통해 혈류를 개선함으로써 허혈로 인한 증상을 해소하고 ST분절상승 심근경색증으로의 진행을 예방하는 것이 일차적인 치료 목표가 되겠으나, 경우에 따라 조기 침습적 치료를 시행하는 것이 더 도움이 될 수 있다.

조기에 내원한 ST분절상승 급성심근경색증 환자는 중재 시술 시행의 여건이 마련되지 않고 금기증이 없다면 혈전용해제를 이용한 재관류요법이 안전하고 효과적인 치료방법이 될 수 있다. 하지만 이들 환자에서 일차적 중재 시술은 진단적인 정보를 충분히 제공해 주고 혈전용해제의 사용과 관련된 뇌출혈의 위험도 적기 때문에 더 우선시 된다.

마지막으로 여러 심혈관 위험인자의 철저한 관리와 조절 그리고 환자가 질환을 이해하고 응급상황에 대처할 수 있는 교육이 중요한 치료가 된다는 것을 명심해야 할 것이다.

중심 단어: 급성 관동맥 증후군; 치료; 이차 예방; 항혈소판제제; 항응고제

REFERENCES

- 1) Ross R. *Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med* 340:115-126, 1999
- 2) Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. *ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. J Am Coll Cardiol* 50:e1-e157, 2007
- 3) Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Anbe DT, Kushner FG, Ornato JP, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. *2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. Circulation* 117:296-329, 2008
- 4) Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E,

- Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. *Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J* 28:1598-1660, 2007
- 5) Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P. *Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. N Engl J Med* 319:1105-1111, 1988
 - 6) The RISC Group. *Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet* 336:827-830, 1990
 - 7) Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S. *Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation* 108:1682-1687, 2003
 - 8) CAPRIE Steering Committee. *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet* 348:1329-1339, 1996
 - 9) Gurbel PA, Cummings CC, Bell CR, Alford AB, Meister AF, Serebruany VL. *Onset and extent of platelet inhibition by clopidogrel loading in patients undergoing elective coronary stenting: the Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence (PRONTO) trial. Am Heart J* 145:239-247, 2003
 - 10) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmborg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. *Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet* 358:527-533, 2001
 - 11) Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ. *Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol* 47:939-943, 2006
 - 12) Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. *Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA* 288:2411-2420, 2002
 - 13) Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, Bestehorn HP, Büttner HJ, Neumann FJ. *Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. Circulation* 111:2560-2564, 2005
 - 14) Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US. *The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. J Am Coll Cardiol* 45:1392-1396, 2005
 - 15) Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. *Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. Circulation* 111:2099-2106, 2005
 - 16) Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H. *Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation* 109:3171-3175, 2004
 - 17) Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, Yoho JA, Hayes K, Fissaha MZ, Tantry US. *Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. J Am Coll Cardiol* 46:1827-1832, 2005
 - 18) Angiolillo DJ, Capranzano P, Goto S, Aslam M, Desai B, Charlton RK, Suzuki Y, Box LC, Shoemaker SB, Zenni MM, Guzman LA, Bass TA. *A randomized study assessing the impact of cilostazol on platelet function profiles in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: results of the OPTIMUS-2 study. Eur Heart J* 29:2202-2211, 2008
 - 19) Jeong YH, Lee SW, Choi BR, Kim IS, Seo MK, Kwak CH, Hwang JY, Park SW. *Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCEL-RESISTANCE (Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients With Clopidogrel Resistance) randomized study. J Am Coll Cardiol* 53:1101-1109, 2009
 - 20) Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Bosch J. *Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) study. J Am Coll Cardiol* 51:256-260, 2008
 - 21) Frere C, Cuisset T, Morange PE, Quilicci J, Camoin-Jau L, Saut N, Faille D, Lambert M, Juhan-Vague I, Bonnet JL, Alessi MC. *Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. Am J Cardiol* 101:1088-1093, 2008
 - 22) Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes: gradient of benefit related to the revascularization strategy. Eur Heart J* 23:1441-1448, 2002
 - 23) Leebeek FW, Boersma E, Cannon CP, van de Werf FJ, Simoons ML. *Oral glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors in patients with cardiovascular disease: why were the results so unfavourable. Eur Heart J* 23:444-457, 2002
 - 24) Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansiéri M, Choussat R, Pinton P. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J*

- Med* 344:1895-1903, 2001
- 25) Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Simoons ML. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. Lancet* 360:342-343, 2002
- 26) Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Thérout P, Topol EJ. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. Circulation* 104:2767-2771, 2001
- 27) Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, White HD, Tchong JE, Kandzari DE, Topol EJ, Califf RM. *Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. Am J Cardiol* 92:651-655, 2003
- 28) Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schühlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schömig A. *Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. JAMA* 295:1531-1538, 2006
- 29) The CAPTURE investigators. *Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. Lancet* 349:1429-1435, 1997
- 30) The 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* 338:1488-1497, 1998
- 31) The PURSUIT Trial Investigators. *Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med* 339:436-443, 1998
- 32) Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Thérout P, van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. Lancet* 359:189-198, 2002
- 33) Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, Angiolillo DJ, Hod H, Montalescot G, Miller DL, Jakubowski JA, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E. *Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. Circulation* 116:2923-2932, 2007
- 34) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. *Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med* 357:2001-2015, 2007
- 35) Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, Wickens M, Emanuelsson H, Gurbel P, Grande P, Cannon CP. *Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol* 50:1852-1856, 2007
- 36) Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, Storey RF. *Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. J Am Coll Cardiol* 50:1844-1851, 2007
- 37) Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK, Pieper KS, Pei J, Niederman A, Ziada KM, Berman G, Strony J, Joseph D, Mahaffey KW, van de Werf F, Veltri E, Harrington RA. *Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. Lancet* 373:919-928, 2009
- 38) Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. *Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. Lancet* 355:1936-1942, 2000
- 39) Hirsh J, Hoak J. *Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals. Circulation* 93:2212-2245, 1996
- 40) Menon V, Berkowitz SD, Antman EM, Fuchs RM, Hochman JS. *New heparin dosing recommendations for patients with acute coronary syndromes. Am J Med* 110:641-650, 2001
- 41) Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, DiBattiste PM, Palmisano J, Bilheimer DW, Snapinn SM, Ramsey KE, Gardner LH, Hasselblad V, Pfeffer MA, Lewis EF, Braunwald E, Califf RM. *Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. JAMA* 292:55-64, 2004
- 42) Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. *Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. JAMA* 292:45-54, 2004
- 43) Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen

- M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. *Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. JAMA 292:89-96, 2004*
- 44) Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. *Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. Lancet 359:294-302, 2002*
 - 45) Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. *Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. JAMA 289:853-863, 2003*
 - 46) Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. *Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 355:2203-2216, 2006*
 - 47) White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack CV Jr, Feit F, Lincoff AM, Bertrand M, Pocock S, Ware J, Ohman EM, Mehran R, Stone GW. *Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUTITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. J Am Coll Cardiol 51:1734-1741, 2008*
 - 48) Gibson CM, Ten Y, Murphy SA, Ciaglio LN, Southard MC, Lincoff AM, Waksman R. *Association of prerandomization anti-coagulant switching with bleeding in the setting of percutaneous coronary intervention (a REPLACE-2 analysis). Am J Cardiol 99:1687-1690, 2007*
 - 49) Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Büttner HJ, Khattab AA, Schulz S, Blankenship JC, Pache J, Minners J, Seyfarth M, Graf I, Skelding KA, Dirschinger J, Richardt G, Berger PB, Schömig A. *Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 359:688-696, 2008*
 - 50) The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. *Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 354:1464-1476, 2006*
 - 51) Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand JP, Wallentin L, Faxon DP, Peters RJ, Budaj A, Afzal R, Chrolavicius S, Fox KA, Yusuf S. *Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. J Am Coll Cardiol 50:1742-1751, 2007*
 - 52) Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. *Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA 295:1519-1530, 2006*
 - 53) Nappi J. *The biology of thrombin in acute coronary syndromes. Pharmacotherapy 22:90S-96S, 2002*
 - 54) Schror K. *Antithrombotic drugs in vascular medicine: a historical perspective. Semin Vasc Med 3:97-105, 2003*
 - 55) Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. *Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. Circulation 116:552-560, 2007*
 - 56) Chan MY, Cohen MG, Dyke CK, Myles SK, Aberle LG, Lin M, Walder J, Steinhubl SR, Gilchrist IC, Kleiman NS, Vorchheimer DA, Chronos N, Melloni C, Alexander JH, Harrington RA, Tonkens RM, Becker RC, Rusconi CP. *Phase 1b randomized study of antidote-controlled modulation of factor IXa activity in patients with stable coronary artery disease. Circulation 117:2865-2874, 2008*
 - 57) Gilbert JC, DeFeo-Fraulini T, Hutabarat RM, Horvath CJ, Merlino PG, Marsh HN, Healy JM, Boufakhreddine S, Holohan TV, Schaub RG. *First-in-human evaluation of anti von Willebrand factor therapeutic aptamer ARC1779 in healthy volunteers. Circulation 116:2678-2686, 2007*
 - 58) Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, Maynard C, Eisenberg MS, Ho MT, Cobb LA, Kennedy JW, Wirkus MS. *Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 18:657-662, 1991*
 - 59) Gibler WB, Kereiakes DJ, Dean EN, Martin L, Anderson L, Abbottsmith CW, Blanton J, Blanton D, Morris JA Jr, Gibler CD. *Prehospital diagnosis and treatment of acute myocardial infarction: a north-south perspective. Am Heart J 121:1-11, 1991*
 - 60) Abrams J. *Hemodynamic effects of nitroglycerin and long-acting nitrates. Am Heart J 110:216-224, 1985*
 - 61) Gorman MW, Sparks HV Jr. *Nitroglycerin causes vasodilatation within ischaemic myocardium. Cardiovasc Res 14:515-521, 1980*
 - 62) May DC, Popma JJ, Black WH, Schaefer S, Lee HR, Levine BD, Hillis LD. *In vivo induction and reversal of nitroglycerin tolerance in human coronary arteries. N Engl J Med 317:805-809, 1987*
 - 63) Lubsen J, Tijssen JG. *Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). Am J Cardiol 60:18A-25A, 1987*
 - 64) Opie LH, Messerli FH. *Nifedipine and mortality: grave defects in*

- the dossier. Circulation* 92:1068-1073, 1995
- 65) The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *Verapamil in acute myocardial infarction. Eur Heart J* 5:516-528, 1984
- 66) Hilton TC, Miller DD, Kern MJ. *Rational therapy to reduce mortality and reinfarction following myocardial infarction. Am Heart J* 122:1740-1750, 1991
- 67) Held PH, Yusuf S. *Effects of beta-blockers and calcium channel blockers in acute myocardial infarction. Eur Heart J* 14(Suppl F):18-25, 1993
- 68) The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med* 319:385-392, 1988
- 69) Gibson RS, Boden WE, Theroux P, Strauss HD, Pratt CM, Gheorghide M, Capone RJ, Crawford MH, Schlant RC, Kleiger RE. *Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction: results of a double-blind, randomized, multicenter trial. N Engl J Med* 315:423-429, 1986
- 70) Aylward PE, Wilcox RG, Horgan JH, White HD, Granger CB, Califf RM, Topol EJ. *Relation of increased arterial blood pressure to mortality and stroke in the context of contemporary thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a randomized trial. Ann Intern Med* 125:891-900, 1996
- 71) Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, Gurwitz JH, Radford MJ, Krumholz HM. *Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. Stroke* 31:1802-1811, 2000
- 72) Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet* 343:311-322, 1994
- 73) Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. *Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol* 48:1319-1325, 2006
- 74) Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, Knight R, Pocock SJ. *5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA-3 randomised trial. Lancet* 366:914-920, 2005
- 75) Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E, Wallentin L. *5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. Lancet* 368:998-1004, 2006
- 76) O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. *Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA* 300:71-80, 2008
- 77) Bauer T, Koeth O, Jünger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U. *Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J* 28:2873-2878, 2007
- 78) Surana SP, Riella LV, Keithi-Reddy SR, Charytan DM, Singh AK. *Acute coronary syndrome in ESRD patients. Kidney Int* 75:558-562, 2009
- 79) Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schömig A. *Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA* 290:1593-1599, 2003
- 80) Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. *The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med* 166:1814-1821, 2006
- 81) Rossebo AB, Petersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Barwolf C, Holme I, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. *Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med* 359:1343-1356, 2008
- 82) Alsheikh-Ali AA, Trikalinos TA, Kent DM, Karas RH. *Statins, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cancer. J Am Coll Cardiol* 52:1141-1147, 2008
- 83) Sasaki J, Iwashita M, Kono S. *Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. J Atheroscler Thromb* 13:123-129, 2006
- 84) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med* 342:145-153, 2000
- 85) ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med* 358:1547-1559, 2008