

약물사용에 대한 최신지견

허혈성 심질환 II-불안정형 협심증, ST분절 비상승 심근경색에서의 항혈소판제 및 항응고제 사용

저자 **곽혜선**
이화여자대학교
약학대학 교수
약학정보원 학술자문위원

개요

급성관상동맥증후군은 플라크의 파열로 혈전이 형성되어 관상동맥이 막히는 것으로 완전히 막히게 된 상태인 ST분절 상승 심근경색과 일부가 막혀 심근이 어느 정도 작용을 하는 불안정형 협심증 및 ST분절 비상승 심근경색으로 나뉜다. 약물치료는 ST 분절 상승 여부와 상관없이 초기치료로 산소, morphine, nitroglycerin, ACE 차단제, statin이 투여된다.

불안정형 협심증 및 ST분절 비상승 심근경색에 사용되는 항혈소판제에는 아스피린과 같은 cyclooxygenase 저해제, P2Y₁₂ 수용체 억제제, 당단백 IIb/IIIa 수용체 억제제 등이 포함되고 항응고제에는 unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparin (LMWH)과 fondaparinux가 사용된다.

키워드

불안정형 협심증, ST분절 비상승 심근경색, 항혈소판제, 항응고제

1. 서론

허혈성 심질환의 하나인 급성관상동맥증후군은 플라크의 파열로 혈전이 형성되어 관상동맥이 막히는 것으로 불안정형 협심증, ST분절 비상승 심근경색(No ST segment Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI) 및 ST분절 상승 심근경색(STEMI)이 포함된다.

불안정형 협심증과 NSTEMI의 공통점은 모두 심전도상의 ST분절이 상승해 있지 않다는 점이고 차이점은 불안정형 협심증은 심장효소가 정상인데 반해 NSTEMI는 비정상이라는 것이다.

급성관상동맥증후군으로 응급실에 들어온 환자들에게는 공통적으로 산소, morphine, nitroglycerin, ACE 차단제, statin이 투여된다. STEMI 환자의 장단기 예후에 영향을 미치는 주요인자는 재관류요법의 성공여부이나 불안정형 협심증이나 NSTEMI 환자에게는 재관류요법은 적절치 않고 대신 위험도에 따라 적절한 치료를 실시한다. TIMI Risk Score 나 GRACE 예측점수 등을 통해 고위험군으로 분류된 환자에게는 관상동맥혈관재형성술과 같은 침습적 방법이 적용되고 위험도가 낮은 환자들에게는 항혈소판제나 항응고 약물들이 사용된다.

2. 약물요법

불안정형 협심증이나 NSTEMI 환자들에게는 안정형 협심증에 사용되는 베타차단제, nitroglycerin, 칼슘통로차단제, ACE 차단제, 항혈소판제 이외에 statin류, 항응고제 등이 투여된다. 항혈소판제에는 아스피린과 같은 cyclooxygenase 저해제, P2Y₁₂ 수용체 억제제, 당단백 IIb/IIIa 수용체 억제제 등이 포함되고 항응고제에는

unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparin (LMWH)과 fondaparinux가 사용된다<그림 1>.

1) 아스피린

비가역적으로 cyclooxygenase를 저해하여 thromboxane A₂에 의한 혈소판 활성화를 차단하는 약물로서 심혈관계 사망과 심근경색증 재발을 50% 감소시키는 것으로 알려진 약제이다. 급성관상동맥증후군이 의심되는 모든 환자에게 특별한 금기증이 없는 한 가장 먼저 투여해야 하며 평생 동안 투여되는 약물이다.

2) P2Y₁₂ 수용체 억제제

Clopidogrel은 aspirin에 과민 반응 또는 위장관 부작용으로 aspirin을 복용할 수 없는 환자에서 aspirin 대신 사용된다. 관상동맥중재시술 여부와 상관없이 clopidogrel을 부하 용량으로 300-600 mg 투여 후 유지 용량으로 하루 75 mg 투여하였을 때 심혈관계 사건을 유의하게 감소시켰다. 투여기간은 심각한 출혈의 위험이 없으면 1년까지 투여하는 것이 이상적이다.

Prasugrel은 clopidogrel에 비해 혈소판 억제가 좀 더 신속하고 지속적이다. Prasugrel의 장점은 CYP3A4 효소에 의해 영향을 받지 않으므로 위장관 출혈이 있으면서 clopidogrel을 투여받는 환자에게 주로 처방되는 프로톤펌프차단제들의 영향을 상대적으로 적게 받는다는 데에 있다.

Prasugrel보다 약리작용 발현이 더 빠르게 나타나는 P2Y₁₂ 수용체 억제제로 ticagrelor가 있다. 이 약물은 CYP3A4의 기질로서 대사효소 유도제나 억제제에 의해 혈중농도가 영향을 받을 수 있다. 1회 2정(180 mg)을 초회 투여하고, 이후에 1일 2회, 1회 1정(90 mg)을 투여한다.

3) 당단백 IIb/IIIa 수용체 억제제

Abciximab, tirofiban, eptifibatide가 포함되며 혈소판이 활성화되어 응집되는 마지막 경로를 차단하는 가장 강력한 항혈소판제이다. 관상동맥중재시술을 받는 환자에서 심혈관계 사건을 줄이는데 매우 효과적인 약제로 알려져 있다. 국내에는 abciximab과 tirofiban이 사용되며 주사제이다.

4) 항응고제

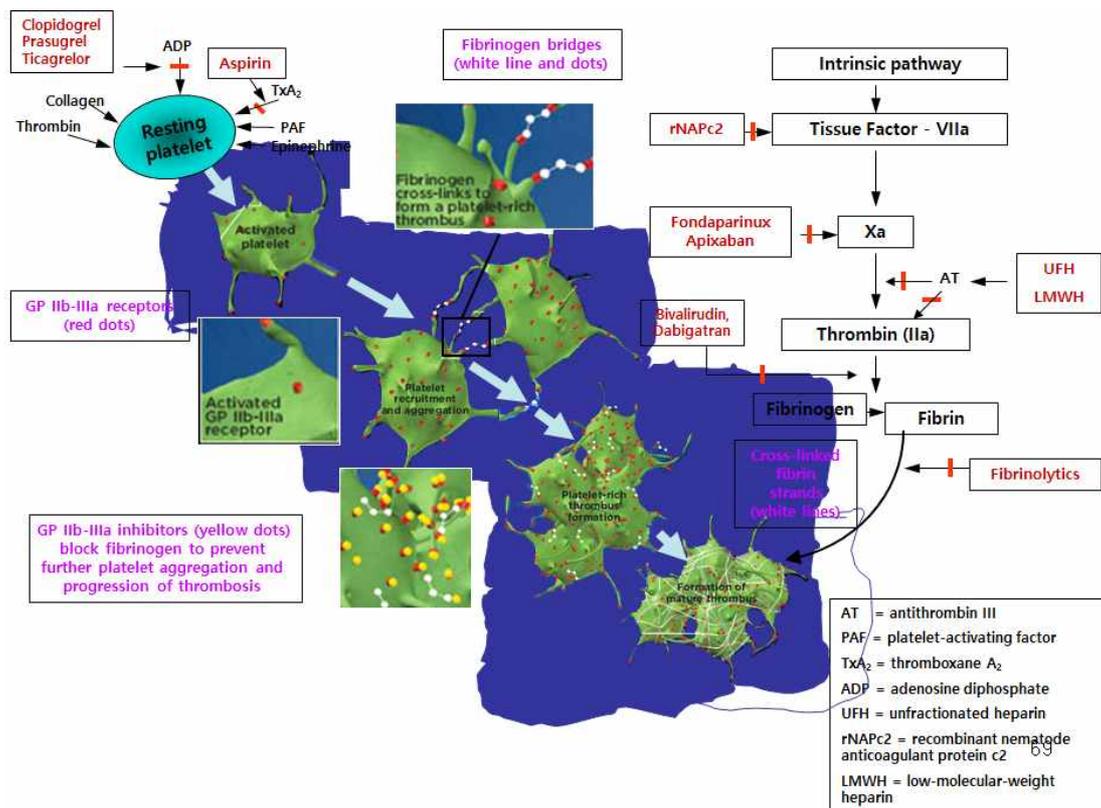
UFH, LMWH 및 fondaparinux는 polysaccharide로서 antithrombin III와 결합하여 응고인자를 저해하는 약물들이다. UFH의 당사슬 개수는 15개~45개로 다르며 그에 따라 분자량도 5000~30000으로 매우 상이하다. 주로, 응고인자 IIa, IXa, Xa를 억제하는데 그 중 IIa에 대한 저해가 가장 강력하다. 응고인자 IIa를 저해하기 위해서는 적어도 18개의 당 개수가 필요하다. 반면 응고인자 Xa를 저해하는 데에는 5개의 당사슬로 충분하다<그림 2>. 따라서 제품 내 18개 이상의 당개수를 갖는 UFH가 얼마만큼 존재하느냐가 약효와 직결되거나 외관상으로는 당의 개수를 파악할 수 없어 용량-반응간의 관계를 파악하기 어렵다. 이러한 이유로 UFH 투여 후에는 aPTT (activated parathrombin time)로 약물의 항응고작용을 모니터해야 한다. UFH의 해독제로는 protamine이 사용되며 heparin 100 U당 1 mg의 protamine이 사용된다.

UFH의 대표적 부작용으로는 골다공증, 혈소판감소증이 있다. 특히 UFH 투여 7일이 지난 후에 나타나는 혈소판감소증의 경우에는 면역작용에 의한 것으로 심각한 결과를 초래하기 때문에 약사용을 중단하고 argatroban이나 lepirudin을 대신 사용한다.

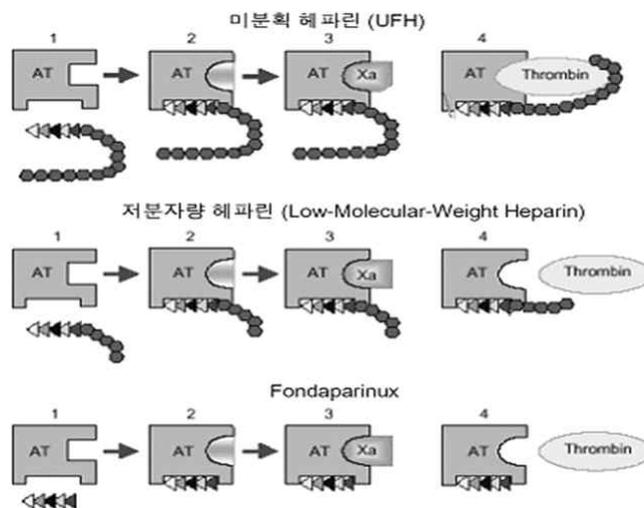
LMWH는 UFH 당사슬 개수를 1/3로 줄인 약물로 제품간 약효의 상이성이 감소된 특성을 보인다. LMWH은

당사슬의 개수가 줄었기 때문에 대부분 응고인자 Xa를 저해한다. 이에 따라 약효의 상이성이 감소하여 UFH와 같은 약효 모니터링이 따로 필요하지 않은 장점을 지닌다. 또한 UFH가 갖는 부작용도 많이 감소하는 것으로 보고되었다. Enoxaparin, dalteparin, nadroparin 등이 있으며 enoxaparin과 UFH과의 효능비교 연구에서 미분획 heparin보다 뛰어나지는 않지만 대등한 효능을 지니는 것으로 입증되었다.

Fondaparinux는 당의 개수를 5개로만 하여 합성된 항응고제로서 응고인자 중 오직 Xa만을 억제한다. 모니터링은 따로 필요치 않으며 불안정형 협심증이나 ST분절 비상승 급성심근경색증 환자에서 효능이 입증되었다. 신기능이 저하된 (CrCl < 30 mL/min) 환자에게는 금기인 약물이다.



<그림 1> 항혈소판제와 항응고제의 작용기전



<그림 2> 항응고제에 의한 응고인자 저해

약사 Point

1. 항혈소판제와 항응고제들의 대표적 부작용인 출혈에 대해 교육하고 출혈의 증상이 있는 경우 의사나 약사에게 알릴 수 있도록 한다.
2. 항혈소판제나 항응고제 투여 시에는 일반의약품을 포함한 어떠한 약물의 사용도 미리 의사나 약사와 상의할 수 있도록 한다. .
3. 불안정형 협심증과 NSTEMI 치료제들의 부작용에 대해 교육함으로써 안전한 약물요법이 되도록 한다.

■ 참고문헌 ■

1. 박승정 외, 대한순환기학회 보건복지부 지정 허혈성 심질환 임상연구센터, 허혈성심장질환 표준진료 권고안 2006.
2. 박승정 외, 대한순환기학회 보건복지부 지정 허혈성 심질환 임상연구센터, 허혈성심장질환 표준진료 권고안 2010.
3. Amsterdam et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. J Am Coll Cardiol 2014; 64: e139-e228.