

관상동맥질환에서 항혈소판제 치료: 과유불급?

경상대학교 의과대학 내과학교실

정 영 훈

다양한 항혈소판제 조합이 임상에서 가능하게 되면서 허혈성 임상사건의 예방 뿐 아니라 위중한 출혈의 위험성을 감소시키는 것도 점차 중요해지고 있다. 이와 관련되어 현재 임상에서 대두되고 있는 항혈소판제 치료의 중요한 이슈들을 다뤄본다.

맞춤형 항혈소판 치료(Tailored antiplatelet therapy)

임상에서 혈소판기능검사가 손쉽게 가능하게 되면서 관동맥 중재술 또는 급성 관동맥 증후군 환자에서 혈소판 활성도가 환자의 임상사건의 발생과 밀접한 관련이 있다는 것이 널리 알려지게 되었다. 최근의 20,839명을 대상으로 한 대규모 메타연구에서 적절한 혈소판 활성도를 가지고 있는 환자들에 비해 HPR (high on-treatment platelet reactivity)을 가지고 있는 경우 스텐트 혈전증의 위험은 2.73배 증가하였고, LPR (low on-treatment platelet reactivity)을 가지고 있는 경우 출혈의 위험이 1.74배 증가됨을 보여 주었다[1]. 따라서 와파린 치료 시 INR 수치에 맞춰 용량을 조절하는 것과 마찬가지로, 항혈소판제 치료 시에도 혈소판 활성도에 따라 용량 및 용법을 조절하는 방법의 임상적 유용성을 연구하는 것은 당연한 수순이라 하겠다.

클로피도그렐이 가지고 있는 한계성을 개선한 여러 약제나 강화요법들이 임상에서 적용되게 되면서 HPR의 위험성을 극복하기 위한 연구들이 최근에 진행되었다. 하지만 대규모 무작위 배정연구인 GRAVITAS (Gauging Responsiveness with A Verify Now assay- Impact on Thrombosis And Safety) [2], ARCTIC (Assessment by a Double Randomization of a Conventional Antiplatelet Strategy versus a Monitoring-guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and of Treatment Interruption versus Continuation One Year after Stenting) [3],

그리고 TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) [4] 연구 등에서 HPR이 있는 환자에서 적용되는 강화요법의 임상적 효과를 규명하는데 실패하였다. 세 연구 모두 급성심근경색 환자의 비율이 낮아 상대적으로 저위험군의 환자를 대상으로 진행되었고, GRAVITAS와 ARCTIC 연구는 상대적으로 항혈소판 효과가 적은 고용량 클로피도그렐 강화요법을 사용하였고, 그리고 ARCTIC 연구에서는 많은 경우에 연구지침을 어겼다는 한계성 등이 제시되었다. 이들 연구와 달리 작은 규모의 무작위 배정 연구들에 대한 메타연구는 HPR을 가지고 있는 환자에서 표준요법보다 강화요법을 사용할 경우 심혈관계 사망률과 스텐트 혈전증을 유의하게 감소시키고 주요한 출혈 위험성은 증가하지 않음을 보여 주었다[5]. 흥미롭게도 이런 강화요법의 효과는 고위험군 환자에서 더욱 두드러졌다.

프라수그렐이나 티카그렐러 등의 강력한 항혈소판제 사용은 HPR의 가능성은 없게 만들면서 상대적으로 많은 환자에서 LPR를 가지게 한다. 혈전 형성 경향이 높은 급성기에는 LPR과 관련된 출혈 위험성이 높지 않을 수 있으나, 안정기에서는 이런 LPR과 관련된 출혈 위험성이 높아질 수 있다. 따라서 환자의 질병 활성도(disease activity)나 질환 단계(acute vs. chronic)에 따른 감량 용법(de-escalation therapy)의 임상적 유용성을 찾는 연구들이 진행되고 있다(HORIZON-AMI II, TROPICAL-ACS 연구 등). HOST-REDUCE, TALOS-AMI 연구 등이 한국인 환자를 대상으로 관동맥 중재술 1달 후 기존의 프라수그렐이나 티카그렐러 치료를 그대로 유지할지 또는 용량을 줄이거나 클로피도그렐로 변경하는 방법의 임상적 유용성을 연구하고 있어 향후 항혈소판 치료에 대한 중요한 단서를 얻게 되리라 생각된다. 또한, 이전의 출혈 기준보다 세밀하고 보다 표준화된 출혈 기준(예: Bleeding Academic

Research Consortium, BARC)을 이용하여 출혈 사건을 보다 정량화하여 새로운 약제나 조합의 임상효과 및 위험도를 적절하게 평가하는 것도 중요할 것이다.

최근에 제시되고 있는 “East Asian Paradox” [6]의 임상적 중요성에 대해서도 많은 연구가 필요한 상황이다. 이전의 연구들에서 동아시아인은 서양인에 비해 상대적으로 혈전성 임상사건의 발생 위험도가 낮고 출혈 성향은 높은 경향을 보여 왔다. 이런 관찰 결과는 클로피도그렐을 표준치료제로 사용하면서 더욱 많은 증거를 쌓을 수 있었다. 동아시아인은 서양인에 비해 *CYP2C19* 기능상실 대립유전자를 가지는 비율이 2배 가까이 높으며(~65% vs. ~25%), 이는 클로피도그렐에 대한 반응성 감소와 관련되고 “클로피도그렐 저항성”의 위험과 관련이 깊었다. 하지만, 관동맥 중재술 또는 급성 관동맥 증후군 환자의 임상결과를 볼 때 동아시아인에서 서양인에 비해 허혈성 임상사건 발생이 증가한다는 증거는 없는 상태이다. 또한, 여러 연구들을 통해 동아시아인은 서양인에 비해 HPR 및 LPR 기준점이 높다는 가설이 제시되고 있고, 이는 동아시아인들에게 제시될 수 있는 치료 범위(therapeutic range)가 서양인과 다르며, 경우에 따라서는 적절한 항혈소판제 용량이나 용법이 다를 수도 있다는 가설로까지 나아가고 있다. 대규모의 신뢰할 수 있는 연구 결과들을 통해 향후 “East Asian Paradox”가 과연 존재하는지, 그리고 있다면 어떤 임상적 영향을 가질지에 대한 확인이 매우 필요한 상황이다.

트롬빈 매개 경로의 차단 (Thrombin-mediated pathway blockade)

트롬빈은 가장 강력한 혈소판 활성화 물질로 알려져 있으며, 응고시스템 활성화를 통해 혈소판-피브리노젠 혈전 형성을 유발하는 중요한 인자로 여겨지고 있다. 따라서 트롬빈 활성도가 증가되어 있는 경우(예: 급성심근경색, 심방세동, 기계판막 치환술, 좌심실 수축력 저하 또는 좌심실에 혈전이 관찰되는 경우, 정맥 혈전의 과거력이 있는 경우)에는 와파린 또는 NOAC 사용이 환자의 임상사건 발생 위험도를 줄일 수 있다는 가능성이 제시되고 있다.

심방세동이 있는 환자에서 관동맥 중재술을 시행한 경우 등의 다양한 위험인자를 동시에 가지고 있는 임상사례가 많아지면서, 이 환자군에서 어떤 항혈전제 요법을 도입해야 하

는지가 중요한 연구과제로 대두되고 있다. 2014년 이전의 치료지침에서는 심방세동이 있는 환자에서 관동맥 중재술을 시행한 경우 3제요법(Vitamin K antagonist, VKA + 아스피린 + P2Y₁₂ 수용체 억제제)를 스텐트 종류 및 출혈 위험을 고려하여 사용할 것을 권고하였다. 그러나 이는 전향적 연구 기반이 아닌 전문가의 권고에 기반을 둔 것이었다. 최근 WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting) 연구 [7]는 573명의 관동맥 중재술 예정인 VKA를 사용하는 환자에게 2제요법(VKA + 클로피도그렐)과 3제요법(VKA + 클로피도그렐 + 아스피린)로 무작위 배정하여 시술 후 1년 동안의 출혈 빈도를 평가하였다. 출혈 빈도는 2제요법군 54명(19.4%) 대 3제요법군 126명(44.4%)로 2제요법에서 64% 낮았다. 심혈관사건(사망, 심근경색, 뇌졸중, 표적병변 재시술, 스텐트 혈전증) 빈도도 2제요법군 31명(11.1%) 대 3제요법군 50명(17.6%)으로 2제요법군에서 40% 유의하게 낮았다. 이러한 결과를 근거로 미국 치료지침에서는 class IIb 수준으로 VKA + 클로피도그렐 사용을 권고하고 있다. 그러나 WOEST 연구에 포함된 환자수가 2제요법의 우월성을 증명하기에는 부족하고 TIMI 대출혈의 절대수가 낮은 점, 양성자펌프 억제제(proton pump inhibitor)의 사용이 권고 수준에 비해 덜 사용된 점 등을 이유로 WOEST 연구를 근거로 가이드라인을 개정하는 것은 아직 이르다는 전문가의 의견들도 있다. 또한, 와파린을 대신하여 NOAC를 사용하였을 때 임상적 유용성을 어떠한지에 대한 자료도 부족한 상태며, 이의 확인을 위해 PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, COMPASS 연구 등이 현재 진행되고 있다. 또한, 급성 관동맥 증후군 환자에서 기존의 표준요법에 비해 NOAC + P2Y₁₂ 수용체 억제제 조합의 임상적 유용성을 확인하는 연구도 현재 진행되고 있어 그 결과에 따라서는 향후 고위험군 환자의 치료에 큰 변화가 있을 수 있다.

DAPT(dual antiplatelet therapy) 사용 기간

아직까지는 미국 및 유럽의 치료지침은 급성 관동맥 증후군 환자에서 약물방출스텐트(drug-eluting stent, DES) 사용 후 적어도 1년간은 P2Y₁₂ 수용체 억제제를 사용하도록 권장하고 있다. 초기 약물방출스텐트에 비해 2세대 약물방출스텐트 등은 재내피화(re-endothelialization)를 개선시켜 후기 스텐트

트 혈전증의 위험이 증가되지 않고 있다. 따라서 DAPT의 사용 기간도 줄어들 수 있으리라는 기대 하에 여러 임상연구들이 최근에 진행되고 있었고, 32,287명을 포함한 최근의 메타연구[8]는 12개월 DAPT 요법에 비해 짧은 DAPT 요법은 허혈성 임상사건의 증가 없이 대출혈을 42% 줄이는 것으로 보고 하였다.

하지만, 최근에 발표된 대규모 무작위배정의 DAPT 연구 [9]에서 기대와는 다른 결과가 나오면서 많은 임상의를 혼란에 빠트렸다. 이 연구는 스텐트 치료 후 12개월간 DAPT 치료를 지속한 환자(n = 9,961)를 대상으로 DAPT군(아스피린 + 티에노피리딘)과 위약군(아스피린 + 위약)으로 무작위 배정하여 18개월을 추가관찰하였다. 이전 연구들과 비교해 DAPT 연구는 북아메리카 백인 환자를 90% 가까이 포함한 위약-대조군 연구이며, 환자의 약물 순응도를 평가하여 순응도가 우수한 환자(80-120%)만을 연구에 포함시켰고, 그리고 환자군을 관동맥 중재술 직후에 선정하여 상대적으로 의사들에 의한 선택 오류를 줄였다. 위약군에 비해 DAPT군은 스텐트 혈전증을 71% 감소하였고, 임상사건의 발생도 29% 감소시켰다. 더욱이 DAPT군에서 심근경색 발생이 50% 감소되었고, DAPT 치료가 스텐트 삽입 부위 이외에서 허혈성 임상사건 발생을 감소시킬 수 있다는 중요한 소견을 제시하였다. 그러나, DAPT군에서 전체 사망위험이 36% 높게 관찰되었고 GUSTO 중등도 또는 심한 출혈의 위험성도 높아졌다 (2.5% vs. 1.6%; $p = 0.001$).

DAPT 치료 기간은 결국 환자가 가지고 있는 허혈성 및 출혈성 임상사건 발생의 위험도에 따라 결정되는 것이다[10]. 허혈성 임상사건 발생 위험이 높다는 것은 환자의 혈전 형성 성향(thrombogenicity)이 높다는 것을 의미할 수 있으며, 혈소판 활성화 증가가 환자에게 임상사건 발생 위험을 높이며 DAPT 사용 기간이 길어지더라도 임상적 효용은 유지되며 동반된 출혈의 위험 증가는 상대적으로 많지 않을 수 있다. DAPT 연구를 급성심근경색 유무에 따라 전체적인 위험도(임상사건 + 출혈)에 따라 분석해 보면, 급성심근경색 환자에서 DAPT군에서는 위약군에 비해 임상적 유용성을 보여 주었으나(5.8% vs. 7.6%), 급성심근경색 환자가 아닌 경우 DAPT 군 대 위약군에서 차이가 없었다(7.0% vs. 7.0%) [11]. 한편, PEGASUS (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin) TIMI 54 연구는 고위험군의 급성심근

경색 환자에서 티카그렐러의 장기 사용에 관한 임상적 유용성을 연구하였다[12]. 21,162명의 환자를 위약 대 티카그렐러 60 mg (매일 2회) 대 티카그렐러 90 mg (매일 2회)로 1:1:1 무작위 배정하여 1-3년간의 임상결과를 추적 관찰하였다. 위약군에 비해 저용량 및 고용량 티카그렐러군에서 임상사건 발생을 유의하게 줄였지만(1.2% 및 1.2%), TIMI 대출혈을 각각 1.2% 및 1.5% 증가시켜 전체적인 임상적 유용성은 차이가 없었다. PEGASUS 연구는 고위험군의 환자에서 DAPT 사용 1년이 경과한 후라도 P2Y₁₂ 수용체 억제제를 지속적으로 사용하는 것이 허혈성 임상사건을 줄일 수 있음을 보여 주었다. 하지만, 동반된 출혈의 위험을 줄이기 위해서는 이 요법의 일상적인 적용보다는 최적화된 환자군 선정 및 맞춤형 치료 지침의 개발이 필요하리라 생각된다.

결론

관동맥 중재술 또는 급성 관동맥 증후군 환자에서 혈소판 활성화도의 적절한 조절은 스텐트 혈전증 등의 허혈성 임상사건의 발생을 줄이는 동시에 동반될 수 있는 출혈의 위험성을 피할 수 있게 해 준다. 현재 COX-1과 P2Y₁₂ 수용체를 동시에 차단하는 DAPT 용법이 치료의 근간을 이루고 있고, 고위험군의 급성 관동맥 증후군 환자에서는 기존의 클로피도그렐 치료보다 강력한 항혈소판 효과를 가지는 프라수그렐이나 티카그렐러 사용을 적극 고려해야 한다. 하지만, 급성기를 경과한 후 관찰되는 LPR이나 출혈 위험이 높은 환자군에서는 장기적으로 항혈소판제의 용량이나 용법 등의 변경을 고려해 볼 수 있다. 고위험군에서 지속적인 DAPT 사용은 일부 환자에서는 임상사건의 발생을 감소시킬 수 있으므로, 표준치료 중에 발생하는 허혈성 임상사건의 위험이 높은 경우에는 다른 항혈전제의 추가 도입도 고려해 보아야 한다. 또한, 환자의 임상사건 발생 원인을 알아낼 수 있는 검사(예: biomarker 또는 global thrombosis test)를 개발하여 향후 임상에서 항혈소판제의 임상적 효과는 극대화하고 합병증은 최소화하는 치료 지침을 개발해 가야 할 것이다.

REFERENCES

1. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂-inhibitors: collaborative analysis on the role of pla-

- telet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2015 Apr 20.
2. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-1105.
 3. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al. ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;367:2100-2109.
 4. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2159-2164.
 5. Aradi D, Komócsi A, Price MJ, et al. Tailored Antiplatelet Treatment Study Collaboration. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167:2140-2148.
 6. Levine GN, Jeong YH, Goto S, et al. Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:597-606.
 7. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. WOEST study investigators. 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.
 8. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1618.
 9. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-2166.
 10. Gurbel PA, Mahla E, Tantry US. The enigmatic search for optimal DAPT duration. *Eur Heart J* 2014;35:951-954.
 11. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. DAPT Study Investigators. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015 Mar 5.
 12. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-1800.