종 설

대한뇌졸중학회지 제 7권 제1호 2005년 5월
VOLUME 7, NUMBER 1, May, 2005

# 당단백질 IIb/IIIa 수용체 길항제의 현재와 미래

*연세대학교 의과대학 신경과학교실, 뇌연구소*

**남효석 · 이종윤 · 허지회**

# Now and Future of Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonists

Department of Neurology, Brain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Hyo Suk Nam, M.D., Jong Yun Lee, M.D., Ji Hoe Heo, M.D., Ph.D.**

***(Korean Journal of Stroke 2005;7(1): 32~38)***

## 서 론

1918년 스위스의 의사 Glanzmann은 주로 점막출혈을 보이고 심각한 출혈은 잘 일어나지 않는 혈액이상을 보이는 환자를 보고하였으며 후에 Glanzmann thrombasthenia라는 병명으로 알려지게 되었다. 1974년에 이르러서야 혈소판의 응집(aggregation)에 당단백질(glycoprotein, GP) II 및 III 가 관여하고 있으며, 이러한 당단백질의 문제로 혈소판의 응집에 장애가 생기는 것이 이 병의 원인이라고 알려지게 되었다. GP IIb/IIIa는 integrin의 한 종류이다. Integrin은 대부분의 세포에 존재하는데 세포-세포, 세포-기질 간의 부착에 관여할 뿐만 아니라 세포의 생존에 필수적인 신호전달을 매개한다. 다른 integrin이 여러 세포나 구조에 존재하는 것과 달리 GP IIb/IIIa 수용체는 혈소판과 거핵세포(megakaryocyte)에만 존재한다. GP IIb/IIIa 수용체는 활성화되지 않은 혈소판에서 약 60~80,000개 정도 존재하는데. 혈소판이 thrombin, adenosine diphosphate (ADP) 또는 collagen 등의 효현제에 의해서 활성화되면 GP IIb/IIIa 수용체의 수가 늘어난다. 그러나 이러한 수적인 변화보다 혈소판 활성화에 의해서 나타나는 가장 현저한 변화는 GP IIb/IIIa 수용체가 불활성화 상태에서 활성화 상태로 구조적인 변화를 하는 것인데, 이는 혈소판의 inside-out 신호전달에 의해 이루어지게 된다[1]. 현재 임상에서 사용되는 대부분의 항혈소판제제들은 이러한 inside-out 신호전달을 차단시키는 약들이다. 하지만 이러한 약제들은 혈소판의 특정 활성경로를 억제시킬 뿐이어서 단독사용 시 그 효과 역시 제한적일 수 밖에 없다. 반면 GP IIb/IIIa 수용체는 혈소판 응집의 최종 공통 경로(final common pathway)이기 때문에, 이 수용체를 봉쇄할 수 있다면 혈소판 응집을 효과적으로 억제할 수 있을 것이다. GP IIb/IIIa 수용체 길항제가 주목을 받기 시작하고, 실제 임상에 쓰이게 된 것은 전술한대로 GP IIb/IIIa 수용체가 혈소판에만 특이적으로 존재하는 integrin이면서 동시에 혈소판 응집의 최종 공통 경로이기 때문이다 (Fig. 1). 최근 이 약제가 관상동맥질환에서 뛰어난 효과를 보이면서 뇌졸중으로 활용 범위가 넓혀지고 있다.

본 종설에서는 현재 개발되어 임상에 사용되고 있거나 임상연구가 진행된 약제를 중심으로 임상에서의 유용성과 미래의 쓰임새에 대해 알아보고자 한다.

### 1. GP IIb/IIIa 수용체 길항제

GP IIb/IIIa 수용체 길항제 가운데 독사의 독에서 추출

책임저자 : 허 지 회
서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 신경과학교실
TEL : 82-2-2228-1605
FAX : 82-2-393-0705
E-mail : jhheo@yumc.yonsei.ac.kr

한 trigramin 등은 그 항원성 때문에 임상에는 사용되지 못했다. 이러한 단백질을 가공하여 임상적으로 사용하게 된 것이 합성 길항제다. 합성 길항제는 크게 단클론항체에서 유래한 것(abciximab), 펩타이드 형태인 것(eptifibatide), 비펩타이드 형태인 것(tirofiban, lamifiban)으로 나누어 볼 수 있다(Table 1). 여러 GP IIb/IIIa 수용체 길항제 중 abciximab, eptifibatide, tirofiban 및 lamifiban이 현재까지 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 공인을 받았다. 최근에는 경구용 GP IIb/IIIa 수용체 길항제가 개발중이며 일부의 임상시험 결과가 보고되었다.

1) Abciximab

가장 처음으로 개발되어 임상에 사용되었으며 대표적인 GP IIb/IIIa 수용체 길항제이다. 이것은 인간과 쥐의 잡종 단클론항체이다(C7E3:Fab). Abciximab은 최초의 항 integrin 제제이기도 하다. 인체에서 배설되는 경로는 확실치 않다. 혈장 반감기는 짧지만(10 ~ 30분), 생물학적 반감기는 길다. 다른 GP IIb/IIIa 길항제와 달리 abciximab은 GP IIb/IIIa 수용체에만 선택적으로 작용하지 않고 $\alpha_v\beta_3$ 및 MAC-1에도 작용한다[2,3].

보통 용량은 급성 관상동맥 질환에서 0.25 mg/kg를 급속주입하고, 12시간 동안 0.125 μg/kg/min으로 투여하게 되는데, 이 용량은 혈소판의 응집능을 약 80%정도 억제하는 것으로 알려져 있다. 12시간 동안 투여를 계속하는 것은 손상된 혈관벽의 혈소판에 abciximab이 결합함으로써 혈소판축적을 차단하는 보호막(passivation)효과를 보기 위해서이다.

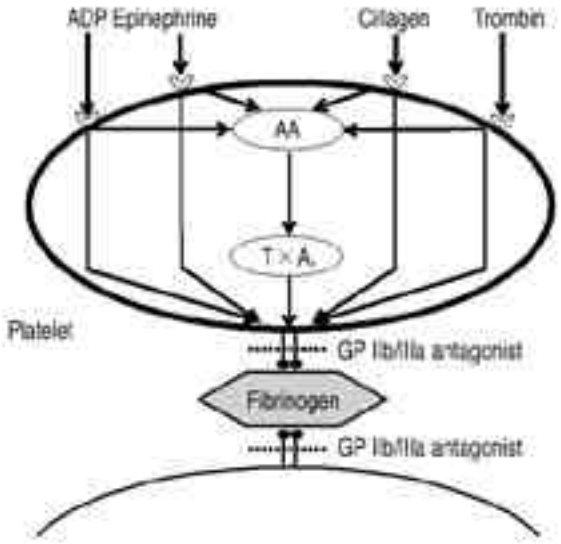


**Figure 1.** Pathway of platelet activation. Exposure of GP (glycoprotein) IIb/IIIa receptors at platelet surface is final common end point of all pathways. Thus GP IIb/IIIa antagonists can block the last process of platelet activation. AA indicates arachidonic acid; ADP, adenosine diphosphate; TXA2, thromboxane A2.

Abciximab의 작용기전은 큰혈관수준(macrocirculation)에서는 섬유소원(fibrinogen)과 경쟁하여 GP IIb/IIIa 수용체를 억제하고, 내인적 혈전용해(endogenous thrombolysis)의 활성화를 유도한다[4]. 또한 abciximab은 응집되어 있는 혈소판의 틈을 벌리는 작용이 있어 혈전을 용해하는 작용도 기대할 수 있다(dethrombosis). Abciximab은 미세순환(microcirculation)에서도 효과가 기대되는데 이것은 혈장 섬유소원의 농도를 낮추고 혈액 점도를 줄이기 때문이라고 보여진다[5,6]. 마지막으로 백혈구 Mac-1 수용체와 교차 결합능을 가지고 있어 항염증작용을 가진다. 이러한 염증반응의 억제는 혈전의 진행과 부종의 재발을 막는데 효과가 있으리라 생각되고 있다[3]. 반면, 혈소판감소증이라는 심각한 부작용이 있을 수 있어 급속주입후 2 ~ 4시간 사이와 24시간 후 또는 퇴원 전에 혈소판 치를 측정해야 한다[7].

2) Tirofiban

1998년부터 aggrastat라는 상품명으로 임상에 사용되고 있다. 이것은 tyrosine 에서 유래된 비펩타이드이다. 반감기는 짧아서 2 ~ 2.5시간이다. 분자량은 495 Da으로 가벼우며 39 ~ 69%는 콩팥으로 배설된다. GP IIb/IIIa 수용체에 매우 선택적으로 결합하고 제거되는 시간이 빨라 출혈시간(bleeding time)이 정상화되는데 약 3시간 정도 걸린다. 따라서 응급수술이 필요하거나 곧 수술의 가능성이 있는 환자에게는 좋은 약제 선택일 수 있다.

3) Eptifibatide

1998년부터 intergrilin이라는 이름으로 상용화 되었다. 이 약은 펩타이드(cyclic heptapeptide)계열의 약제이다. 분자량은 832 Da이며 대부분 콩팥으로 배설되고 일부는 간에서 대사된다. GP IIb/IIIa 수용체에 매우 강력한 결합능을 가지고 있어 다른 integrin에는 결합하지 않는다. 반감기는 2.5시간이다. 약을 중단하게 되면 4시간 후 혈소판 응집능이 원래의 50% 정도로 회복된다.

## 2. GP IIb/IIIa 수용체 길항제의 임상적용

1) 급성관상동맥증후군의 치료

급성관상동맥증후군에서 경피적관상동맥시술은 1970년부터 시행되었는데, GP IIb/IIIa 수용체 길항제가 사용되기 시작하면서 획기적인 향상을 가져왔다. 경피적관상동맥시술 환자에서의 대규모 연구결과를 종합하면 30일 이내 허혈성 합병증의 발생율이 위약군 12%, GP IIb/IIIa 수용체 길항제 투여군이 8%이며, 안전성 면에서는 위약군에 비해서 출혈의 빈도는 1% 높았고(뇌출혈의 빈도는 동일), 혈소판 감소증의 발생빈도는 1% 높았다. 경피적관상동맥시술에서의 성공적인 치료효과에 기초하

여, 불안정 협심증환자를 대상으로 연구들이 진행되었고 이를 종합했을 때 30일 사망 및 심근경색 발생율이 위약군 13.3%, GP IIb/IIIa 길항제 투여군이 11.7%였다[8,9]. 혈전용해제와 abciximab의 병용요법 결과는 tissue plasminogen activator (tPA)와 의 병용을 보고한 Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-14 연구에서 대조군에 비해서 좋은 효과를 보였다[4]. 그러나, reteplase와 병용투여를 연구한 Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) V 에서는 단지 사망률을 0.3% 감소시켰을 뿐으로 나타나서 병용약제에 따라서 다른 치료반응을 보일 가능성은 있다[10].

2) 뇌경색의 치료와 예방

뇌경색에서 GP IIb/IIIa 수용체 길항제는 관상동맥 질환의 경우에 비하면 아직 연구도 적고, 임상적 유용성에 대한 일치된 견해도 정립되어 있지 않다. 뇌경색에서의 대표적인 적응을 열거해보면, 첫째 혈전용해술시 재관류 달성 후 오는 재폐색에서 혈소판풍부혈전(platelet-rich thrombi)을 녹이기 위해서 사용하는 경우와, 둘째 급성 뇌경색에서 tPA를 대체하거나 혹은 병용치료를 시도하는 경우, 셋째 뇌혈관시술 도중 생긴 혈전에 대해서 응급구조치료(rescue therapy)로 사용되는 경우, 마지막으로 경구용 GP IIb/IIIa 수용체 길항제를 통한 이차예방 목적으로 사용되는 경우 등이 있다.

(1) 혈전용해술 후 재폐색

재폐색은 급성심근경색에서와 마찬가지로 혈전용해제 투여 후, 환자의 상태를 결정하는 중요한 변수 중 하나이다. 그 빈도 또한 드물지 않아서 22~34% 정도에서 발생하는 것으로 알려져 있다[11,12]. 일단 막혔던 혈관이 혈전용해제 투여로 재관류가 되고 난 이후에도 잔류혈전과 잔류협착 등의 원인에 의해서 재폐색이 올 수 있다. 재폐색을 일으키는 혈전은 기존의 혈전용해제(tPA나 urokinase와 같은 섬유소용해제)에 의해 섬유소는 이미 부서진 상태에서, 섬유소용해제 자체의 혈소판 활성화 작용이 강해지기 때문에 그 조성이 혈소판풍부혈전으로 바뀐다. 따라서 혈소판의 최종 공통 경로를 차단 시키는 GP IIb/IIIa 수용체 길항제는 합리적인 접근이라고 생각되며 좋은 결과들이 보고되고 있다[11,13].

(2) 급성뇌경색

급성뇌경색은 시간을 다투는 병이지만, 불행히도 많은 환자들이 혈전용해제 투여의 황금 시간대를 놓치고 병원에 도착하는 경우가 흔하다. 지금까지 이러한 혈전용해제의 효과를 증대시키고 시간제한을 넓히기 위해서 많은 약제들이 개발 및 시도되고 있는데, GP IIb/IIIa 수용체 길항제도 강력한 후보 중 하나이다. 24시간 이내의 급성 뇌경색 환자 54명과 대조군 20명을 대상으로 한 연구에서 abciximab 투여군은 증상성 뇌출혈은 없었고 무증상성 뇌출혈도 통계학적으로 유의하게 높지 않았으며 좋은 신경학적 예후를 보이는 경향이 있었다[14]. 최초의 대규모 연구인 Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) 는 6시간이내의 급성 뇌경색 환자를 대상으로 투약군과 대조군 각 200명씩을 대상으로 연구를 하였다. 증상성 뇌출혈은 투약군에서 3.6%, 대조군에서 1% 발생하였다. 또한 통계적으로 유의하지는 않지만 좋은 예후를 보이는 경향이 있었다[7]. AbESTT 연구를 기초로 1800

**Table 1.** Parenteral glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists

| | Abciximab | Tirofiban | Eptifibatide |
|---|---|---|---|
| Structure | Fab fragment of a chimerichuman/mouse monoclonal antibody | Small molecule | Synthetic peptide |
| Molecular weight | 47,615 Da | 495 Da | 832 Da |
| Reversibility | Irreversible | Reversible | Reversible |
| Cross-reactivity with other integrins | Yes | No | No |
| Pharmacokinetics (Plasma T1/2) | 10-30 minutes | 2 hours | 2.5 hours |
| Inhibition of platelet aggregation | >80% | >90% | >90% |
| Platelet off-rate | Slow (90 minutes) | Rapid | Rapid |
| Platelet aggregation returns after discontinuation | <48 hours (>50% aggregation block) | <4-8 hours (near baseline) | 4 hours (<50% aggregation block) |
| Elimination route | Senescent platelets | Mostly renal | 50% renal |
| Reversal of effects | Platelet transfusion | Discontinuation of infusion | Discontinuation of infusion |
| Usual dosage | 0.25 mg/kg + 0.125 μg/kg/min | 0.4 μg/kg/min + 0.1 μg/kg/min | 180 μg/kg + 2.0 μg/kg/min |

명을 대상으로 한 3상연구인 AbESTT-II가 진행되고 있다. AbESTT-II 에서는 abciximab와 위약을 1:1 비율로 환자를 무작위 배정해서 투여하게 된다. 특히 1200명의 환자는 이전 연구에서 abciximab 투여의 효과가 좋았던 뇌경색 발생 후 5시간이내 투여군을 대상으로 한 주연구로 진행되며, 5~6시간 사이 약제 투여군과 잠든 지 3시간 만에 발견된 환자군 600명을 대상으로 한 부가연구가 진행되고 있어 혈전용해제의 적응이 되지 못하는 수 많은 환자들을 위한 새로운 치료법 정립이 기대된다.

급성심근경색에서 GP IIb/IIIa 수용체 길항제는 혈전용해제, 아스피린, 그리고 헤파린과 병용치료를 할 때 재개통율이 61~77%에 달한다는 성과가 보고되었다[4,15]. 급성 뇌경색에서도 병용투여가 시도되고 있는데 절반용량의 tPA와 abciximab를 투여한 연구에서 5명의 대상환자 중 1명에서 무증상 뇌출혈이 있었으며 4명은 입원 시 보다 호전된 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)을 보였다[16]. 이외에도 tPA와 tirofiban 병용요법에 대해서도 좋은 결과가 보고 되었으며[17], 동맥내 혈전용해제와의 병용요법에서도 좋은 성과가 보고되고 있다[18,19]. 그렇지만, 급성 뇌경색에서 병용투여의 효과는 출혈의 위험이 있어 임상에 본격적으로 쓰이기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

(3) 뇌혈관 시술

뇌혈관시술 도중 생긴 혈전은 GP IIb/IIIa 수용체 길항제의 좋은 적응증이 될 수 있다. 이때에도 역시 혈소판 풍부 혈전이 잘 만들어지기 때문이다. 많은 기관에서 뇌혈관 동맥성형술(angioplasty), GDC (Guglielmi detachable coil) 시술 및 스텐트 삽입 도중 혈전이 만들어져 뇌혈관이 폐색되는 경우 응급적으로 GP IIb/IIIa 길항제가 사용되고 있다[13,20,21]. 최근에는 스텐트 시술시 관상동맥 시술처럼 처음부터 부가치료로 사용하는 경우도 있고[22], 투여경로에 대한 다양화도 모색되고 있어 동맥내 투여에 대한 시도도 진행되고 있다[23-26].

3) 경구용 GP IIb/IIIa 수용체 억제제

주사용 GP IIb/IIIa 수용체 길항제의 성공적인 임상 적용 후, 경구용 GP IIb/IIIa 수용체 길항제도 급성관상동맥질환과 경피관상동맥시술 환자를 대상으로 임상연구가 진행되었다. 이 중 대규모 3상임상연구가 진행된 약은 xemilofiban (EXCITE), orofiban (OPUS), sibrafiban (SYMPHONY-1, SYMPHONY-2) 등이 있다(Table 2).

**Table 2.** Overview of randomized placebo-controlled trials with oral glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists

| | EXCITE (n=7232) | OPUS (n=10,288) | SYMPHONY (n=9233) | 2nd SYMPHONY (n=6671) |
|---|---|---|---|---|
| Indication | PCI | ACS | ACS | ACS |
| Study drug | Xemilofiban 10 or 20 mg TID for 2 wk, then BID | Orbofiban 50 mg BID or 50 mg BID for 30 d, then 30 mg BID | Sibrafiban 3, 4.5, or 6 mg BID according to weight and creatinine | Sibrafiban 3, 4.5, or 6 mg BID according to weight and creatinine |
| Concurrent aspirin | Yes | Yes | No | Yes (low dose group) |
| Follow-up duration, d | 182 | 300 | 90 | 90 |
| Primary end point | Death, MI, and recurrent revascularization | Death, MI, recurrent ischemia, or stroke | Death, MI, and severe recurrent ischemia | Death, MI, and severe recurrent ischemia |
| Primary event rate | Placebo 13.5%<br>10 mg 13.9%<br>20 mg 12.7% | Placebo 22.9%<br>50/30 23.1%<br>50/50 22.8% | Aspirin 9.8%<br>Low dose 10.1%<br>High dose 10.1% | Aspirin 9.3%<br>Low dose+Aspirin 9.2%<br>High dose 10.5% |
| Incidence of stroke | N/A | Placebo 1.2%<br>50/30 1.3%<br>50/50 1.3% | Aspirin 0.81%<br>Low dose 0.84%<br>High dose 0.56% | Aspirin 0.6%<br>Low dose+Aspirin 0.7%<br>High dose 0.7% |
| Cerebral infarction | N/A | Placebo 1.0%<br>50/30 1.1%<br>50/50 1.2% | Aspirin 0.65%<br>Low dose 0.65%<br>High dose 0.43% | Aspirin 0.45%<br>Low dose+Aspirin 0.67%<br>High dose 0.46% |
| Major hemorrhage | Placebo 1.8%<br>10 mg 5.1%<br>20 mg 7.1% | Placebo 2.0%<br>50/30 3.7%*<br>50/50 4.5%* | Aspirin 3.9%<br>Low dose 5.2%*<br>High dose 5.7%* | Aspirin 4.0%<br>Low dose+Aspirin 5.7%*<br>High dose 4.6% |

* There are statistically significant differences when comparing with controls;
ACS indicates acute coronary syndrome; EXCITE, Evaluation of oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events trial;
MI, myocaridac infarction; OPUS, Orofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes; PCI, percutaneous coronary intervention;
SYMPHONY, sibrafiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischaemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes

(1) Xemilofiban (Evaluation of oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events trial, EXCITE)[27]

총 7332명의 환자를 대상으로, 경피적관상동맥시술 30~90분전에 20 mg의 경구 xemilofiban 또는 위약을 투여하였다. 유지요법으로 10 mg, 20 mg의 xemilofiban 또는 위약을 최대 182일 동안 하루에 세 번 투여하였다. 6개월 이내 사망, 급성심근경색, 재시술을 일차종료사건으로 보았을 때 위약에서는 13.5%, 10 mg군에서는 13.9%, 20 mg군에서는 12.7%에서 일차종료사건이 발생하였다. 특히 10 mg군은 위약에 비해서 사망률이 높았다(1.7% 대 1.0%, p=0.04). 주요출혈은 위약군 보다 투약군에서 높았다(위약군 1.8% 대 10 mg군 5.1%, 20 mg군 7.1%).

(2) Orbofiban (Orofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes, OPUS-TIMI 16)[28]

총 10,288명의 급성관상동맥증후군 환자를 대상으로 50 mg의 orbofiban을 하루 두 차례 투여한 군(50/50군) 과 30일간 50 mg을 투여 후 30 mg으로 유지한 군(50/30군), 및 위약군을 대상으로 연구를 하였다. 연구는 1년을 계획하였으나 50/30군의 과다한 사망율로 10개월 만에 조기종료 되었다[3.7% 대 5.1%(50/30군), 4.5%(50/50군)]. 뇌출혈을 포함한 출혈의 빈도는 투약군에서 높았다[2.0% 대 3.7%(50/30군), 4.5%(50/50군)]. 이 연구에서는 허혈성 뇌경색의 발생 빈도도 조사하였는데, 발생은 위약군과 큰 차이가 없었지만[1.0% 대 1.1%(50/30군), 1.2%(50/50군)], 모든 환자에서 150~162 mg의 아스피린을 투여했기 때문에 길항제 단독의 뇌경색 예방효과를 평가하기는 힘들 것으로 생각된다.

(3) Sibrafiban (Sibrafiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischaemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes, SYMPHONY-1)[29]

총 9233명을 대상으로 급성관상동맥증후군 후 안정기로 접어든 환자를 90일 동안 sibrafiban 3, 4.5 또는 6 mg을 몸무게와 크레아티닌 치에 따라서 투여하였고, 아스피린 80 mg을 하루에 두 번 투여한 군을 대조군으로 하였다. 90일 후 일차종류사건 발생은 아스피린군과 유사하였다(아스피린군 9.8% 대 저용량군 10.1%, 고용량군 10.1%). 주요출혈은 sibrafiban군에서 높았다(아스피린군 3.9% 대 저용량군 5.2%, 고용량군 5.7%). 뇌경색의 발생빈도는 고용량군에서 낮았지만 의미있는 차이는 없었다(아스피린군 0.65% 대 저용량군 0.65%, 고용량군 0.43%). 결론적으로 sibrafiban군은 aspirin보다 우월하지 못했다.

(4) Sibrafiban (Sibrafiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischaemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes, SYMPHONY-2)[30]

SYMPHONY-2는 SYMPHONY-1과 달리 저용량군에서 아스피린을 같이 투여하였다. SYMPHONY-2는 8400명을 계획하였으나 SYMPHONY-1의 결과로 6671명에서 조기 종료되었다. 일차치료종료사건은 저용량+아스피린군 9.2%, 고용량 군 10.5%, 아스피린 단독 투여군 9.3%에서 발생하였다. 주요출혈의 빈도는 저용량+아스피린군 5.7%, 고용량 군 4.6%, 아스피린 단독 투여군 4.0%였다. 뇌경색의 발생은 아스피린 단독 투여군 0.45%, 저용량+아스피린군 0.67%, 고용량 군 0.46%였다.

이상의 3상 임상시험을 종합하면 전체 대상환자 33,000명 중 경구용 GP IIb/IIIa 수용체 길항제군에서 사망률이 31% 더 높았고(아스피린군 1.3% 대 투약군 1.7%), 심근경색 및 재시술의 빈도가 더 높게 나오는 등 그 결과가 희망적이지 않다[31]. 최종 공통 경로를 차단하는 기전이 똑같은 약제가 임상결과가 다르게 나오는 것에 대한 설명으로는 균일한 혈소판 억제 정도 유지의 어려움, GP IIb/IIIa 수용체 길항제가 저농도에서 역으로 효현제 역할을 할 가능성, thrombin 형성을 촉진 시킬 가능성, 혈소판 응집능 측정방법의 문제점, 임상시험 대상환자의 선택 바이어스 및 약 자체의 독성 등이 제시되고 있다[31,32]. 경구용 GP IIb/IIIa 수용체 길항제가 2차 예방에 널리 쓰이려면 아스피린이나 ADP수용체 길항제처럼 일정한 정도의 혈소판 억제가 이루어지고, 부작용이 받아들일 수 있을 정도로 되어서 일정한 효능이 보장되어야 하리라 생각된다.

## 결 론

급성 뇌경색과 심근경색에서 tPA로 대표되는 섬유소용해제의 효과가 입증되어 임상 호전에 크게 기여한 후, 혈전내 섬유소 이외의 또 다른 중요한 구성요소인 혈소판의 응집을 효과적으로 억제하는 GP IIb/IIIa 수용체 길항제가 관상동맥 질환뿐 아니라 뇌혈관 질환에서도 또 다른 기여를 할 것으로 기대되고 있다. GP IIb/IIIa 수용체 길항제는 약리작용상 혈소판에 특이적으로만 존재하는 수용체를 억제할 수 있고, 또한 이 수용체가 혈소판 응집의 최종 공통 경로라는 점에서 매우 이상적인 치료목표라 할 수 있다. 그 기대에 부합되게 관상동맥 질환에서 증명된 임상효과는 뇌혈관질환을 포함한 다른 혈전성 질환으로 그 용도가 차츰 확대되고 있다. 뇌혈관 질환에서는 뇌출혈의 위험이 증가할 수 있다는 우려를 해결하는 일이 남아있지만, 지금까지의 경험을 보면 적어도 일부의 급성기 뇌경색 환자에서 매우 효과적일 것으로 예상된다.

고전적으로 혈소판 응집 억제제의 효과는 혈전형성의

억제에 있고, 따라서 뇌경색을 포함한 혈전성 질환의 일차 또는 이차 예방에 효과를 보일 것으로 기대되어 왔다. 이런 측면과 더불어 여러 급성기에서의 abciximab을 비롯한 GP IIb/IIIa 수용체 길항제의 성공적인 임상 결과는 심근경색과 뇌경색의 예방약으로도 효과가 있을 것이라는 기대를 가지게 하였다. 특히 기존의 약제들이 많아야 30% 정도의 뇌경색 감소 효과 만을 가진다는 점을 고려하면, 약리작용에서 뚜렷한 장점을 가진 경구용 GP IIb/IIIa 길항제의 개발과 임상적용은 당연한 흐름일 수 있다. 그렇지만, 경구용 GP IIb/IIIa 길항제의 예방효과는 아직 입증되지 못한 상태이다. 단기적으로는 관상동맥 질환에서 보였던 주사제의 효과가 뇌경색에서도 재현될 수 있는 지에 대한 연구와 더불어 여러 GP IIb/IIIa 수용체 길항제와 기존 혈전용해제들과의 다양한 조합을 통한 병합치료가 시도될 가능성이 있고, 장기적으로는 효과적이며 안전한 경구용 GP IIb/IIIa 수용체 길항제의 개발이 중요한 화두가 될 것으로 생각된다.

## REFERENCES


1. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999;353:227-31.
2. Tam SH, Sassoli PM, Jordan RE, Nakada MT. Abciximab (ReoPro, chimeric 7E3 Fab) demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and alpha(v)beta3 integrins. *Circulation* 1998;98:1085-91.
3. Altieri DC, Edgington TS. A monoclonal antibody reacting with distinct adhesion molecules defines a transition in the functional state of the receptor CD11b/CD18 (Mac-1). *J Immunol* 1988;141:2656-60.
4. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999;99:2720-32.
5. Zhang L, Zhang ZG, Zhang R, Morris D, Lu M, Coller BS, Chopp M. Adjuvant treatment with a glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor increases the therapeutic window for low-dose tissue plasminogen activator administration in a rat model of embolic stroke. *Circulation* 2003;107:2837-43.
6. Choudhri TF, Hoh BL, Zerwes HG, Prestigiacomo CJ, Kim SC, Connolly ES, Jr., Kottirsch G, Pinsky DJ. Reduced microvascular thrombosis and improved outcome in acute murine stroke by inhibiting GP IIb/IIIa receptor-mediated platelet aggregation. *J Clin Invest* 1998;102:1301-10.
7. Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke. Results of a Randomized Phase 2 Trial. Stroke 2005.
8. Vorchheimer DA, Badimon JJ, Fuster V. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in cardiovascular disease. *JAMA* 1999;281:1407-14.
9. Bhatt DL, Topol EJ. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA* 2000;284:1549-58.
10. Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905-14.
11. Heo JH, Lee KY, Kim SH, Kim DI. Immediate reocclusion following a successful thrombolysis in acute stroke: a pilot study. *Neurology* 2003;60:1684-7.
12. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002;59:862-7.
13. Lee KY, Heo JH, Lee SI, Yoon PH. Rescue treatment with abciximab in acute ischemic stroke. *Neurology* 2001;56:1585-7.
14. Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. *Stroke* 2000;31:601-9.
15. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Circulation* 2000;101:2788-94.
16. Morris DC, Silver B, Mitsias P, Lewandowski C, Patel S, Daley S, Zhang ZG, Lu M. Treatment of acute stroke with recombinant tissue plasminogen activator and abciximab. *Acad Emerg Med* 2003;10:1396-9.
17. Straub S, Junghans U, Jovanovic V, Wittsack HJ, Seitz RJ, Siebler M. Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2004;35:705-9.
18. Lee DH, Jo KD, Kim HG, Choi SJ, Jung SM, Ryu DS, Park MS. Local intraarterial urokinase thrombolysis of acute ischemic stroke with or without intravenous abciximab: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:769-74.
19. Eckert B, Koch C, Thomalla G, Roether J, Zeumer H. Acute basilar artery occlusion treated with combined intravenous Abciximab and intra-arterial tissue plasminogen activator: report of 3 cases. *Stroke* 2002;33:1424-7.
20. Tong FC, Cloft HJ, Joseph GJ, Samuels OB, Dion JE. Abciximab rescue in acute carotid stent thrombosis. *AJNR* 2000;21:1750-2.
21. Lempert TE, Malek AM, Halbach VV, Phatouros CC, Dowd CF, Higashida RT. Rescue treatment of acute

parent vessel thrombosis with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor during GDC coil embolization. *Stroke* 1999;30:693-5.

22. Qureshi AI, Suri MF, Khan J, Fessler RD, Guterman LR, Hopkins LN. Abciximab as an adjunct to high-risk carotid or vertebrobasilar angioplasty: preliminary experience. *Neurosurgery* 2000;46:1316-24; discussion 24-5.
23. Kwon OK, Lee KJ, Han MH, Oh CW, Han DH, Koh YC. Intraarterially administered abciximab as an adjuvant thrombolytic therapy: report of three cases. *AJNR* 2002;23:447-51.
24. Ho DS, Wang Y, Chui M, Ho SL, Cheung RT. Intracarotid abciximab injection to abort impending ischemic stroke during carotid angioplasty. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:300-4.
25. Kittusamy PK, Koenigsberg RA, McCormick DJ. Abciximab for the treatment of acute distal embolization associated with internal carotid artery angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54:221-33.
26. Mounayer C, Piotin M, Baldi S, Spelle L, Moret J. Intraarterial administration of Abciximab for thromboembolic events occurring during aneurysm coil placement. *AJNR* 2003;24:2039-43.
27. O'Neill WW, Serruys P, Knudtson M, van Es GA, Timmis GC, van der Zwaan C, Kleiman J, Gong J, Roecker EB, Dreiling R, Alexander J, Anders R. Long-term treatment with a platelet glycoprotein-receptor antagonist after percutaneous coronary revascularization. EXCITE Trial Investigators. Evaluation of Oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events. *N Engl J Med* 2000;342:1316-24.
28. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Langer A, Caspi A, Berink P, Lopez-Sendon J, Toman J, Charlesworth A, Anders RJ, Alexander JC, Skene A, Braunwald E. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation* 2000;102:149-56.
29. Comparison of sibrafiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. The SYMPHONY Investigators. Sibrafiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes. *Lancet* 2000;355:337-45.
30. Randomized Trial of Aspirin, Sibrafiban, or Both for Secondary Prevention After Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001;103:1727-33.
31. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001;103:201-6.
32. 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* 2002;23:444-57.