

폐색전증에서 혈전용해

계명대학교 의과대학 내과학교실

최 원 일

Thrombolysis in Pulmonary Embolism

Won-Il Choi

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

The standard therapy for acute pulmonary embolism is initiated with heparin. Massive pulmonary embolism (PE) is defined by the presence of cardiogenic shock, persistent arterial hypotension, or both. It is associated with a high risk of in-hospital death, particularly during the first hours after admission. Thrombolysis is recommended in massive PE. Results from a randomized trial suggested that selected patients with evidence of right ventricular dysfunction and a low risk of bleeding may benefit from thrombolysis. In this issue of the Journal, Kim Yang-Ki and colleagues conducted retrospective review of thrombolytic therapy in PE last 6.5 years in a single center. The mortality rate of massive PE (44%) was higher than submassive PE (8%) in patients with thrombolysis. Major bleeding occurred in 3/21 (14%) patients. This signal reminds us “real-world” hazards of thrombolysis is higher than randomized controlled trial. Although massive PE patients need more intensifying therapy to reduce mortality, we should careful assessment of bleeding risk factors before starting thrombolysis. With regard to submassive PE, this study has limitation to assessing the efficacy of thrombolysis. (Korean J Med 2013;84:46-48)

Keywords: Pulmonary embolism; Thrombolysis; Bleeding

폐색전증에서 혈전용해제를 사용할 경우 혈전으로 발생한 폐색을 빨리 용해시켜서 혈류역학적으로 좋은 효과를 기대할 수 있다[1]. 혈전 용해제는 증상이 발생하고 48시간 이내에 사용하면 좋은 효과를 기대할 수 있지만, 증상이 발생하고 최대 14일까지 사용하는 경우에도 효과가 있다고 알려져 있다[2]. 출혈 위험성에 비해 혈전용해제를 사용한 이익이 큰 경우는 혈류역학적으로 심하게 불안정한 경우, 우심실 부전이 중요한 인자로 볼 수 있다. 메타 분석에 의하면 저혈압이나 쇼크가 있는 환자에서는 혈전용해제가 사망 또는 폐

색전증 재발을 유의하게 줄였다(9.4% vs. 19% 헤파린 단독 사용 군; odds ratio, 0.45; 95% 신뢰구간, 0.22-0.92) [1]. 따라서 폐색전증에서 혈전용해제 치료의 적응증은 저혈압이나 쇼크이다. 이와는 달리 폐색전증 환자에서 정상 혈압을 가지는 경우의 혈전용해제 효과에 대해서는 잘 확립되어 있지 않다. 폐색전증이 있으면서 우심실 기능부전이 동반된 경우 출혈의 위험성이 낮다면, 조기 혈전 용해술이 효과를 볼 수도 있다[3]. Altepase와 헤파린을 투여한 군과 헤파린 단독 투여 군을 비교했으며, 응급으로 추가 치료를 필요로 하는 경

Correspondence to Won-Il Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 216 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
Tel: +82-53-250-7572, Fax: +82-53-250-7434, E-mail: wichoi@dsmc.or.kr

Copyright © 2013 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.

우는 altepase 투여 군에서는 유의하게 줄었지만 두 군 사이의 사망률은 차이가 없었다[3].

프랑스에서 153명의 광범위 폐색전증과 우심실 기능부전이 있는 환자를 대상으로 혈전용해 치료를 시행한 결과 혈전용해 치료 군이 항응고제만 사용한 군에 비해 치료 1주일째 폐관류스캔에서는 유의하게 호전되었으나, 이와는 달리 예후는 좋지 않았다[4]. 혈전용해제를 사용한 군은 사망률이 6%였고, 항응고제만 사용한 군에서는 사망 환자가 없었다. 뇌출혈의 빈도는 4.7%나 되었다. ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) 연구에서도 혈전용해제 사용 후 3%의 뇌출혈을 보고한 바 있어서 혈전용해제 치료에 따른 출혈의 위험에 대한 심각한 우려가 있다[5]. ICOPER 연구는 임상시험이 아닌 임상에서 보는 환자를 등록한 것이므로, 실제 임상에서 일어나는 일들을 대변한다고 볼 수 있다. 급성심근경색증에서 혈전용해제를 사용한 경우에는 뇌출혈의 발생률이 0.95%로 위험인자로는 나이와 고혈압이었다[6]. 따라서 폐색전증에 쇼크나 저혈압이 동반한 경우에도, 출혈의 위험성을 평가해서 혈전용해제를 사용하는 것이 필요하다. 출혈의 위험성을 평가할 때 다음의 연구를 참조할 수 있다. 관찰연구에서 10,866의 입원 환자 중에 병원 내 출혈(중대한 또는 중대하지 않은 출혈을 포함)의 위험인자들은 다음과 같다. 고 위험 요인은 활동성 위십이지장궤양, 입원 전 3개월 이내의 출혈, $50 \times 10^9/L$ 미만의 혈소판, 85세 이상의 나이, 간 장애, 심한 신장 장애, 그리고 중환자실 또는 병동 단위의 집중치료가 뒤를 따른다(Table 1) [7]. 이 위험점수가

복잡하고 아직 검증되지 않았지만, 출혈 위험인자를 여러 개 가지고 있거나 출혈의 관련성이 높은(odds ratio > 3.0) 세 가지 위험인자 중의 하나를 가지고 있을 경우 출혈의 고위험 군으로 분류할 수 있다.

이번 호 대한내과학회지에 발표한 Cho 등[8]의 연구에서는 아광범위 폐색전증의 경우 사망률은 8%로 최근의 폐색전증 코호트 연구[9]와 유사한 점을 고려한다면, 혈전용해제 사용이 사망률 감소에 큰 영향을 미치지 못한 것으로 평가할 수 있고, 아광범위 폐색전증에서 혈전용해는 신중을 기할 필요가 있겠다. 이 연구에서 혈전용해제를 사용했음에도 광범위 폐색전증의 경우 44%의 높은 사망률을 보였고, 혈전용해제 사용 후 중대 출혈이 22%에서 발생한 점을 고려한다면, 출혈의 위험성을 좀 더 엄격히 평가해서 혈전용해제 사용을 결정할 필요가 있다. 이 연구는 위의 표 1에서 언급한 내용에 따라서 평가는 했으나 상대적 금기증의 경우 임상상의 판단에 따라서 혈전용해를 결정하였다. 그리고 이 연구에서 보이는 높은 중대 출혈 비율은 임상시험에서 보이는 출혈률보다 높다. 임상시험의 경우와 달리, 환자를 엄격히 선별하지 않고 혈전용해를 하는 경우, 즉 이 연구와 같이 실제 임상에서는 출혈률이 높아질 수 있음을 시사한다.

광범위 폐색전증은 해부학적인 정의가 아니라 임상적인 정의인데, 폐색전증이 있으면서 수축기 혈압이 90 mmHg 미만이거나 평소 혈압에 비해 40 mmHg 이상 감소하거나 쇼크 상태로 정의하고 아광범위 폐색전증은 쇼크가 없이 수축기 혈압이 90 mmHg 이상이면서 우심실 기능 부전이 있는 경우

Table 1. Independent Risk Factors for Bleeding in 10,866 Hospitalized Medical Patient [7]

Risk Factor	Total Patients, No. (%) (N = 10,866)	Odds ratio (95% CI)
Active gastroduodenal ulcer	236 (2.2)	4.15 (2.21-7.77)
Bleeding in 3 mo before admission	231 (2.2)	3.64 (2.21-5.99)
Platelet count < $50 \times 10^9/L$	179 (1.7)	3.37 (1.84-6.18)
Age $\geq$ 85 yr (vs. < 40 yr)	1,178 (10.8)	2.96 (1.43-6.15)
Hepatic failure (INR > 1.5)	219 (2.0)	2.18 (1.10-4.33)
Severe renal failure (GFR, 30 mL/min/m ²)	1,084 (11.0)	2.14 (1.44-3.20)
ICU admission	923 (8.5)	2.10 (1.42-3.10)
Central venous catheter	802 (7.5)	1.85 (1.18-2.90)
Rheumatic disease	740 (6.8)	1.78 (1.09-2.89)
Current cancer	1,166 (10.7)	1.78 (1.20-2.63)
Male sex	5,367 (49.4)	1.48 (1.10-1.99)

Major bleeding and clinically relevant nonmajor bleeding combined.

CI, confidence interval; GFR, glomerular filtration rate; INR, international normalized ratio; ICU, intensive care unit.

이다. 여기서 주의해야 할 점은 불안정한 혈압의 원인으로 부정맥이나 혈액량부족(hypovolemia), 또는 패혈증(sepsis) 등을 감별해야 한다는 점이다. 폐색전증이 있으면서 저혈압이 있는 경우에는 생리식염수를 500-1,000 mL을 빨리 투여해서 혈압이 상승하는지 확인해야 하고, 생리식염수에 반응이 없는 경우에는 승압제를 투여해야 한다. 이러한 치료에 반응이 없는 광범위 폐색전증 환자에서 혈전용해제를 고려해야 하고, 또한 출혈의 위험성을 엄격히 평가해서 혈전 용해제를 사용하는 것이 필요하겠다.

중심 단어: 폐색전증; 혈전용해; 출혈

REFERENCES

1. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744-749.
2. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80:184-188.
3. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-1150.
4. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, et al. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient monocenter registry. *Chest* 2001;120:120-125.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-1389.
6. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, et al. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction: participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Ann Intern Med* 1998;129:597-604.
7. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011;139:69-79.
8. Cho YJ, Koo SM, Bang DW, Kim KU, Uh ST, Kim YK. Short-term mortality in patients with massive and submassive pulmonary embolism receiving thrombolytic therapy. *Korean J Med* 2013;84:62-70.
9. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:168-173.