

관상동맥 스텐트 삽입술 후 Clopidogrel과 Cilostazol의 비교

송인숙^{1,2} · 최승기^{2,3} · 오정미⁴

¹숙명여자대학교 임상약학대학원, ²포천중문의과대학교 분당차병원 약제부,
³포천중문의과대학교 약리학교실, ⁴서울대학교 약학대학

Comparison of Clopidogrel versus Cilostazol in Coronary Artery Stenting

In Sook Song^{1,2}, Seung Ki Choi^{2,3} and Jung Mi Oh⁴

¹Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, 140-742, Korea

²Department of Pharmacy, Bundang CHA General Hospital

³Department of Pharmacology, College of Medicine, Pochon CHA University, Sunghnam, Kyonggi-do, 463-712, Korea

⁴College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, 151-742, Korea

Following intracoronary stenting, antiplatelet therapy lead to greater protection from thrombotic complication. A few data are available about the effect of clopidogrel versus cilostazol, an antiplatelet commonly used after intracoronary stenting. To evaluate the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin compared with those of cilostazol plus aspirin in coronary stenting and to evaluate the efficacy of clopidogrel loading dose prior to coronary stenting in clopidogrel group. Data were retrospectively collected from medical charts of patients who had undergone coronary stenting and received either clopidogrel with or without loading 300 mg followed by 75 mg/d (n=58), or 200 mg/d cilostazol (n=72) for 1 year, between January 2000 and May 2002. All patients in both groups received aspirin 200 mg/d throughout the study. The primary endpoints at 7, 30, 180 and 365 days after stenting were the composite of death, Myocardial Infarction, stroke, angina, and revascularization in the intent to treat population and restenosis at follow up angiography. The secondary endpoints were the incidence of bleeding complications at 7, 30, and 365 days, and drug adverse effects at 365 days after stenting. At 180 and 365 days after stenting, the combined primary endpoints were significantly reduced in clopidogrel plus aspirin group (relative risk 0.39; 95% CI 0.17 to 0.92; p=0.021, RR 0.43; 95% CI 0.22 to 0.84; p=0.0085, respectively). However, the combined primary endpoints were not significantly different between the two groups at 7 and 30 days (p=1.00, p=0.79, respectively). Angiographic restenosis rate was 14.3% in clopidogrel plus aspirin group and 32.1% in cilostazol plus aspirin group (p=0.19). 300 mg of clopidogrel loading dose did not significantly reduce the combined primary endpoints at 30 days after stenting (RR 0.14; 95% CI 0.01 to 2.65; p=0.23). The rate of bleeding complications and drug adverse effects were not different between the two groups. In patients undergoing intracoronary stenting, clopidogrel plus aspirin therapy is more beneficial than cilostazol plus aspirin in reducing major adverse cardiac events with similar rate of bleeding complication. A loading dose of clopidogrel did not lead to a statistically significant reduction in major adverse cardiac events.

□ **Key words** – clopidogrel, cilostazol, intracoronary stenting, major adverse cardiac events, bleeding complication

관상동맥질환이란 일반적으로 죽상동맥경화증으로 인해 관상동맥의 협착이 일어나 심근의 혈류공급이 감소되어 협심증이나 심근경색증, 심한 경우는 사망으로 이어지는 임상적인 증상을 말한다. 이 관상동맥질환은 서구에서는 이미 오래 전부터 가장 흔한 사망원인으로 알려져 있고 최근 우리나라에

서도 동물성 지방섭취의 증가 등 식이습관의 변화와 함께 관상동맥질환이 급격히 증가하는 추세에 있다¹⁾. 이러한 관상동맥 협착 병변의 치료로 관상동맥 풍선확장술에 비해 스텐트 삽입술이 시술의 성공률을 높이고 재협착을 감소시키다는 보고 이후 스텐트라는 그물망을 삽입하여 혈관을 확장시키고 협착상태를 해소해주는 관상동맥 스텐트 삽입술이 급격히 증가되고 있다^{2,3)}. 하지만 스텐트 자체가 이물질이므로 스텐트 삽입 후 한달 안에 발생하는 급성 및 아급성 스텐트 혈전증이⁴⁾ 중재술 이후 재협착이나 심근경색, 사망, 응급 관상동맥 우회술 등과 같은 허혈성 합병증으로 이어지고 있다⁵⁾.

Correspondence to : 오정미
서울대학교 약학대학
서울특별시 관악구 신림동 산56-1
Tel: 02-880-7997, Fax: 02-880-9560
E-mail: jmoh@snu.ac.kr

스텐트 삽입술 후 혈전증(또는 허혈성 합병증)을 예방하기 위해 종래에는 heparin, 경구용 항응고제, aspirin 등을 병합 투여한 항응고 요법이 시행되어졌으나 출혈 등의 합병증이 높아⁶⁾, 최근에는 항혈소판 제제의 병합요법이 도입되어 출혈과 같은 합병증을 감소시키고 입원기간도 단축시켰다⁷⁾. 스텐트 삽입술 후 사용하는 항혈소판 제제의 대표적인 요법으로 aspirin과 thienopyridine 계열의 약물인 ticlopidine의 병합요법이 있으며 ticlopidine은 작용발현시간이 늦어 최고의 항혈소판 효과를 나타내려면 2-5일이 소요되지만⁸⁾, 이 요법은 aspirin과 경구용 항응고제의 병합요법보다 혈전증과 출혈 및 혈관 합병증을 감소시킨다고 보고하였다⁹⁾. 그러나 ticlopidine은 발생빈도는 낮지만 치명적으로 나타날 수 있는 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 간기능 장애 등의 부작용이 문제가 되었고¹⁰⁾, 이에 좀 더 안전한 약물이 필요하게 되었다.

Cilostazol은 혈소판의 c-AMP phosphodiesterase type III를 선택적으로 억제하여 혈소판 응집억제 및 혈관확장 등 다양한 작용기전을 가진 약물로 스텐트 삽입 후 기존의 ticlopidine에 비교하여 효과적인 치료농도 도달시간이 빠르다고 알려져 있다¹¹⁾. Park 등¹²⁾이나 Yoon 등¹³⁾에 의하면 cilostazol은 ticlopidine에 버금가는 항혈소판 작용을 가지며, Kozuma 등¹⁴⁾이나 Kamishirado 등¹⁵⁾에 의하면 ticlopidine과 비교하여 재협착률을 감소시키고, 심각한 부작용을 유발하지 않는다고 보고하였다¹²⁻¹⁵⁾.

Clopidogrel은 최근에 개발된 thienopyridine 계열의 약물로 선택적이고 비가역적인 platelet adenosine diphosphate(ADP) receptor inhibitor로 혈소판에 친화력이 높은 platelet fibrinogen receptor(GpIIb/IIIa)의 전환을 억제하며 aspirin과 병용투여 했을 때 항혈소판 작용의 상승효과가 있다고 알려져 있다¹⁶⁾. 또한 ticlopidine보다 강력한 항혈소판 효과를 나타내고¹⁷⁾, 작용발현시간이 좀 더 빠르며 치명적인 부작용을 유발하지 않는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. CLASSICS⁵⁾ 연구에서는 clopidogrel은 ticlopidine에 비해 안전하고 순응도가 우수할 뿐만 아니라 항혈소판 효과도 유사하다고 보고했다. Clopidogrel 300 mg 부하량(loading dose)의 투여는 부하량을 투여하지 않고 유지용량인 75 mg을 투여할 때보다 작용발현시간이 더 빠르고 5 μ mol/L ADP-induced platelet aggregation을 감소시켜 혈전을 방지하는데 초기효과가 있다¹⁹⁾.

PCI-CURE²⁰⁾ 연구, CREDO²¹⁾ 연구 등은 스텐트 시술 전에 clopidogrel 300 mg을 부하량으로 전처치한 후 장기간 투여한 경우 주요 심장사건(major adverse cardiac events, MACE) 즉 사망, 심근경색, 뇌졸중, 혈관재관류 등의 총 사건을 유의성 있게 감소시키고 출혈 등의 부작용에 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 상기 연구들에 의해 clopidogrel과 cilostazol은 스텐트 삽입 후 항혈소판 제제로서 ticlopidine과 비교하여 동등 이상의 효과와 안전성이 보고되었고, Lee 등³²⁾에 의하면 스텐트 삽입 후 30일 동안의 임상 추적 결과 cilostazol이 clopidogrel만큼 안전하고 효과적인 항혈소판 제제라고 보

고하였다. 본 연구에서는 관상동맥 스텐트 삽입술을 받은 환자 중에서 스텐트 삽입술 전에 clopidogrel-aspirin 병합요법이나 cilostazol-aspirin 병합요법을 장기간 투여한 환자를 대상으로 항혈전 효과로 인한 주요 심장사건의 감소와 약물의 부작용을 비교하여 효과와 안전성을 평가하고 더불어 clopidogrel-aspirin군 내에서 스텐트 삽입술 전에 전처치로 300 mg 부하량을 투여할 경우 주요 심장사건에 미치는 영향을 평가하고자 하였다

연구방법

연구대상

포천중문의과대학 분당차병원에서 2000년 1월부터 2002년 5월까지 관상동맥 스텐트 삽입술을 실시한 환자들을 대상으로 환자의 입원, 외래 기록을 열람하여 후향적 방법으로 자료를 수집하여 연구하였다.

포함기준

스텐트를 삽입한 환자를 대상으로 clopidogrel-aspirin를 투여 받은 환자이거나 cilostazol-aspirin을 투여 받은 환자로 1년 동안 추적관찰이 가능한 환자로 하였다.

제외기준

좌주관상동맥(left main coronary artery)에 협착이 있는 환자, 3주전에 관상동맥 중재술에 실패한 환자, aspirin, clopidogrel, cilostazol 외에 다른 항혈소판 제제를 추가적으로 복용한 환자는 제외하였다. 혈액검사에서 혈소판 감소증($<150,000/\text{mm}^3$) 환자나 심한 간 또는 신장질환자(serum creatinine $>2 \text{ mg/dl}$), 스텐트 삽입술 전 24시간 안에 혈전용해제를 사용한 환자, 스텐트 삽입술 전후로 경구용 항응고제를 복용한 환자, 약물 용출성 스텐트(drug-eluting stent) 삽입술을 받은 환자는 대상에서 제외하였다.

자료수집방법

본 연구에서는 스텐트 삽입술을 받은 환자 중에서 clopidogrel-aspirin을 복용한 환자나 cilostazol-aspirin을 복용한 환자들의 기본 특징을 분석하기 위해 입원, 외래 의무기록지를 조사하여 다음과 같은 항목을 수집하였다. 첫째, 환자의 기본 특징을 분석하기 위해 환자의 성별, 연령, 신장, 체중을 기록하고 출혈의 부작용을 평가하기 위해 임상병리 검사 결과 중 혈액학적 자료인 hemoglobin(Hgb), hematocrit(Hct), platelet(PLT)를 스텐트 삽입술을 시행하기 전과 시행 후 24시간, 48시간, 퇴원 전일의 검사치를 수집하였다. 둘째, 관상동맥질환의 위험인자인 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 뇌졸중, 흡연, 가족력, 협심증이나 심근경색증의 과거력, 울혈성 심부전 등 기저질환의 여부를 조사하였다. 셋째, aspirin, β -blocker, 지질강하 약물(lipid lowering agents), ACE inhibitor, calcium channel blocker, nitrates, heparin 등의 병용약물의 현황을 조사하였다. 넷째, 관상동맥 조영술 기록지(coronary angiographic

report)나 경피적 관상동맥 성형술(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, 이하 PTCA) 기록지를 이용하여 스텐트 시술 전의 참조혈관내경, 최소혈관내경, 혈관의 협착정도, 병변 혈관의 수와 위치[left anterior descending(LAD), left circumflex(LCx), right coronary artery(RCA)]를 조사하고 스텐트를 삽입하게 된 시점을 응급(urgent)과 선택(elective)으로 구분하였고 스텐트 삽입 혈관(target vessel), 스텐트 길이, 잔여협착률(residual stenosis)을 수집하였다. 다섯째, 스텐트 삽입술을 받게 된 임상적인 적응증을 심근경색(Q-wave, Non Q-wave), 불안정형 협심증, 안정형 협심증 등으로 구분하여 조사하였다. 여섯째, 스텐트 삽입술 후 재협착률을 평가하기 위해 6개월 이상 지난 후에 시행한 추적 관상동맥조영술의 결과를 관상동맥 조영술 기록지를 통하여 수집하였다. 일곱번째, 출혈 등의 부작용에 미치는 영향을 파악하고자 glycoprotein b/a receptor antagonist(이하 GpIIb/IIIa receptor antagonist)의 사용여부를 조사하였다.

항혈소판 제제 투여방법

Clopidogrel은 300 mg을 부하량으로 투여하거나 부하량으로 투여 없이 처음부터 유지용량인 75 mg을 1일 1회 경구 투여하였고 cilostazol은 100 mg을 1일 2회로 경구 투여했으며 두 군 모두 aspirin 200 mg을 1일 1회 투여했다. 각각의 약물은 스텐트 삽입술 전부터 1년간 경구로 투여되었다.

Endpoint 평가방법 및 정의

본 연구에서는 두 가지 유형의 사건빈도를 평가하였다. Primary endpoint는 추적기간 동안 두 군에서 발생한 주요 심장사건(MACE) 및 관상동맥 조영술상의 스텐트 재협착을 평가하였다. Clopidogrel-aspirin군에서는 전처치로 clopidogrel을 부하량으로 투여한 군과 비부하량 투여군과의 주요 심장사건의 발생 빈도수로 비교, 평가하였다. 추적 관찰은 스텐트 삽입술 후 7, 30일, 6, 12개월 동안으로 구분하여 분석하였다.

주요 심장사건은 사망, 협심증, 심근경색증(Q-wave 또는 non Q-wave), 뇌졸중, 혈관재관류(revascularization)로 정의하였다. 모든 사망은 다른 분명한 사망원인이 밝혀지지 않을 경우 심장 사망으로 간주하였다. 협심증은 의무기록지에 chest pain(+), angina(+)로 기록되어 있는 경우로 하였고, 심근경색증은 creatine kinase(이하 CK) 농도가 정상 상한치의 2배 이상 증가하며 CKMB 농도가 증가한 경우로 하였고, 뇌졸중은 뇌출혈이나 뇌경색이 발생했을 경우로 정의하였다. 혈관재관류는 스텐트 삽입술 후 30일 안에 반복적인 중재술 또는 관상동맥우회술을 시행한 경우는 응급 표적혈관재관류(urgent target revascularization), 30일 이후에 시행한 경우는 표적혈관재관류(any target revascularization), 표적혈관이 아닌 다른 혈관에 시행한 경우에는 기타혈관재관류(any revascularization) 라고 정의하였다. 스텐트 재협착은 스텐트를 삽

입하고 6개월이 지난 후에 추적 관상동맥 조영술을 시행한 환자를 대상으로 스텐트를 삽입한 관상동맥 내경이 관상동맥 조영술에서 50%이상 좁아진 경우로 정의하였다.

Secondary endpoint로 출혈의 합병증과 약물의 부작용을 평가하였다. 출혈의 합병증은 스텐트 삽입술 후 7, 30일, 12개월 동안으로 구분하여 발생한 사건을 분석하였고 그 외 약물의 부작용은 스텐트 삽입술 후 12개월 동안에 발생한 빈도수를 분석하였다. 출혈은 major bleeding 또는 minor bleeding으로 분류하여 분석하였다⁵⁾. Major bleeding은 뇌내출혈(intracranial bleeding), 안구내 출혈, 소화관 출혈, 수혈을 요하는 출혈, 혈소판 감소증($<100,000/mm^3$), 대퇴동맥접촉부위(access site)의 출혈, hemoglobin의 수치가 baseline과 비교하여 3 g/dl 이상의 감소가 있을 경우로 정의하였다. Minor bleeding은 major bleeding 외에 다른 출혈(구강내 출혈, 혈종, 혈뇨 등)로 정의하였다.

영향인자 분석

Endpoint에 영향을 미칠 수 있는 상관 인자들을 분석하기 위하여 위험인자 중에 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 흡연 등과 병용약물인 지질강하제, β -blocker, ACE inhibitor, calcium channel blocker, heparin, GpII b/IIIa receptor antagonist 등을 multivariate analysis 방법으로 분석하였다.

분석 방법

통계적 분석은 intention-to-treat 원칙에 의해 실시 되었으며 연속변수의 비교는 독립표본 t-test, 범주형 변수는 relative risk와 95% confidence intervals(CIs)로 나타내었고 Chi-square test 또는 Fisher-exact test로 분석하였다. Time-to-event curve는 Kaplan-Meier estimator를 이용하였으며 각 군의 결과의 비교는 log-rank test로 분석하였다. Endpoint에 영향을 미치는 인자를 분석하기 위한 multivariate analysis는 stepwise를 이용한 logistic regression을 사용하였다. 모든 분석은 SAS 8.2 version을 이용하여 $p<0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

연구결과

대상환자의 특징

대상환자는 스텐트 삽입술을 받은 환자로서 분석이 가능한 환자 130명 중 clopidogrel-aspirin군은 58명, cilostazol-aspirin군은 72명이었다. Clopidogrel-aspirin군과 cilostazol-aspirin군의 평균연령(59 ± 10.6 세, 60 ± 9.5 세), 성별(남성/여성: 39명/19명, 45명/27명), 체중(68.3 ± 11.4 kg, 65.5 ± 10.7 kg), Hgb(13.7 ± 1.5 g/dl, 13.5 ± 1.5 g/dl), Hct($40.2\pm 4.7\%$, $40.4\pm 4.3\%$), PLT($249.4\pm 70.1\times 10^3/mm^3$, $265.8\pm 69.2\times 10^3/mm^3$) 등 기본 특성은 두 군간에 유사하였다. 스텐트를 삽입을 하게 된 임상 진단명은 clopidogrel-aspirin군에서는 심근경색증이 19명(32.7%), 불안

Table 1. Baseline demographics

Factor	Clopidogrel (n=58)	Cilostazol (n=72)	p value
Age, mean (\pm SD), y	59 (\pm 10.6)	60 (\pm 9.5)	0.49
Men, no.(%)	39 (67.2)	45 (62.5)	0.15
Weight, mean (\pm SD), kg	68.3 (\pm 11.4)	65.5 (\pm 10.7)	0.57
Height, mean (\pm SD), cm	163.9 (\pm 8.5)	161.0 (\pm 8.7)	0.56
Risk factor, no.(%)			
Previous angina	36 (62.1)	33 (45.8)	0.06
Previous myocardial infarction	6 (10.3)	6 (8.3)	0.69
Stroke	8 (13.8)	0	0.0012
Diabetes melitus	17 (29.3)	24 (33.3)	0.62
Hypertension	36 (62.1)	39 (54.2)	0.36
Hyperlipidemia	21 (36.2)	16 (22.2)	0.07
Congestive heart failure	6 (10.3)	6 (8.33)	0.69
Smoking	22 (37.9)	34 (47.2)	0.28
Family history of heart disease	5 (8.6)	2 (2.8)	0.11
Concomitant drugs, no.(%)			
Aspirin	58 (100)	72 (100)	-
β -blocker	47 (81.0)	61 (84.7)	0.57
Lipid lowering agent	32 (55.2)	44 (62.0)	0.43
ACE* inhibitor	38 (65.5)	59 (83.1)	0.02
Calcium channel blocker	27 (46.6)	46 (64.8)	0.03
Nitrates	27 (46.6)	25 (35.2)	0.19
Heparin	38 (65.5)	57 (79.2)	0.08
No. of diseased vessel, no.(%)			
1	33 (56.9)	39 (54.2)	0.75
2	17 (29.3)	23 (31.9)	0.74
3	8 (13.8)	10 (13.9)	0.98
Left anterior descending	38 (65.5)	51 (70.8)	0.51
Left circumflex	18 (31.6)	29 (40.3)	0.30
Right coronary artery	35 (60.3)	35 (48.6)	0.18
Reference diameter, mean (\pm SD), mm	3.25 (\pm 0.47)	3.37 (\pm 0.48)	0.18
Procedure MLD [†] , mean (\pm SD), mm	0.86 (\pm 0.49)	0.79 (\pm 0.39)	0.39
Procedure diameter stenosis, mean (\pm SD),%	74.16 (\pm 14.11)	76.60 (\pm 11.16)	0.31
Hemoglobin, mean (\pm SD), g/dl	13.7 (\pm 1.5)	13.5 (\pm 1.5)	0.21
Hematocrit, mean (\pm SD), %	40.2 (\pm 4.7)	40.4 (\pm 4.3)	0.27
Platelet, mean (\pm SD), $\times 10^3/\text{mm}^3$	249.4 (\pm 70.1)	265.8 (\pm 69.2)	0.19
Length of stay, mean (\pm SD), days	5.0 (\pm 2.8)	5.2 (\pm 2.7)	0.60

*ACE=angiotensin convert enzyme, [†]MLD=minimal luminal diameter

정형 협심증이 35명(60.3%), 안정형 협심증이 4명(6.9%)였고, cilostazol-aspirin군에서는 심근경색증이 26명(36.1%), 불안정형 협심증이 44명(61.1%), 안정형 협심증이 2명(2.8%)으로 두 군간에 차이가 없었다. 그 외 두 군간의 환자 특성은 Table 1과 같다. 관상동맥 위험인자인 뇌졸중은 clopidogrel-aspirin군에서만 8명(13%)으로 clopidogrel-aspirin군에서 유의하게 많았다($p < 0.0012$). 그 외 위험인자 간에는 차이가 없었다(Table 1).

병용약물

Clopidogrel-aspirin군과 cilostazol-aspirin군에서의 스텐트 삽입술 후 ACE inhibitor의 사용은 각각 38명(65.5%), 59명(83.1%) [$p = 0.02$], calcium channel blocker의 사용은 각각 27명(46.6%), 46명(64.8%) [$p = 0.03$]으로 cilostazol-aspirin군에

서 유의하게 더 많이 사용하였으며, 스텐트 삽입술 후 heparin의 투여는 유의한 차이는 없지만 cilostazol-aspirin군에서 많이 사용한 것으로 나타났다($p = 0.08$)(Table 1).

관상동맥조영술의 특징

스텐트 시술 전의 참조혈관내경, 최소혈관내경, 협착률, 병변혈관의 분포, 병변혈관의 수 등의 비교에서는 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

스텐트 시술의 특징

삽입한 스텐트의 수, 스텐트의 길이, 스텐트 삽입의 과정 등에는 차이가 없었고 스텐트를 삽입한 표적혈관은 LAD나 RCA는 차이가 없었지만 LCx는 cilostazol-aspirin군에서 더 유의하게 많았다($p = 0.03$)(Table 2).

Table 2. Procedural characteristics

	Clopidogrel (n=58)	Cilostazol (n=72)	p value
Successful stent, no.(%) (<20% residual stenosis)	58 (100)	58 (100)	
Received stent, no.(%)			
1	53 (91.4)	61 (84.7)	0.25
2	5 (8.6)	11 (15.3)	0.25
No. of stents per patient, mean (\pm SD)	1.1 (\pm 0.3)	1.2 (\pm 0.4)	0.25
Stent length per patient, mean(\pm SD), mm	19.0 (\pm 5.2)	17.5 (\pm 4.9)	0.12
Indication for stenting, no.(%)			
Acute myocardial infarction			
Non-Q wave	5 (8.6)	8 (11.1)	0.63
Q wave	14 (24.1)	18 (25.0)	0.90
Unstable angina	35 (60.3)	44 (61.1)	0.92
Stable angina	4 (6.9)	2 (2.8)	0.18
Time of procedure, no.(%)			
Elective	50 (86.2)	59 (81.9)	0.25
Urgent	8 (13.8)	13 (18.1)	0.51
Vessel of target lesion, no.(%)			
Left anterior descending	31 (53.5)	37 (51.4)	0.82
Left circumflex	6 (10.3)	18 (25.0)	0.03
Right coronary artery	25 (43.1)	27 (37.5)	0.52
Dose of heparin during procedure, mean (\pm SD), IU	8538 (\pm 2014)	7867 (\pm 2038)	0.08
Gp [*] IIb/IIIa antagonist use, no.(%)	12 (20.7)	14 (19.7)	0.89

*Gp=glycoprotein

Primary endpoint

스텐트 삽입술 후 임상추적의 분석 결과는 Table 3과 같다. 스텐트 삽입술 후 7일 동안 주요 심장사건의 총 발생은 clopidogrel-aspirin군에서 1명(1.7%), cilostazol-aspirin군에서 1명(1.4%)으로 유의한 차이가 없었다 ($p=1.0$). 두 군 모두 관상동맥 중재술이 필요하였던 경우는 없었으나 cilostazol-aspirin군에서 스텐트 삽입술 후 1명(1.4%)이 4일째 심장속으로 사망했다. 스텐트 삽입술 후 30일 동안 주요 심장사건의 총 발생은 clopidogrel-aspirin군에서 3명(5.2%), cilostazol-aspirin군에서 3명(4.2%)으로 유의한 차이가 없었고($p=0.79$), 협심증을 제외한 주요 심장사건의 총 발생은 clopidogrel-aspirin군에 1명(1.7%), cilostazol-aspirin군에서 2명(2.8%)으로 차이가 없었다($p=0.69$). 협심증의 발생률은 clopidogrel-aspirin군에서 2명(3.5%), cilostazol-aspirin군에서 1명(1.4%)으로 유의한 차이가 없었고($p=0.44$), 두 군 모두 관상동맥 중재술이 필요하였던 경우는 없었으나 cilostazol-aspirin군에서 1명이 15일째 뇌경색이 발생하였다.

스텐트 삽입술 후 6개월 동안 주요 심장사건의 총 발생은 clopidogrel-aspirin군에서 6명(10.3%), cilostazol-aspirin군에서 19명(26.4%)으로 cilostazol-aspirin군에서 유의하게 높았지만 ($p=0.021$), 협심증을 제외한 주요 심장사건의 총 발생은 유의한 차이가 없었다($p=0.29$). 협심증의 발생률은 clopidogrel-aspirin군에서 4명(6.9%), cilostazol-aspirin군에서 16명(22.2%)으로 cilostazol-aspirin군에서 유의하게 높았으며($p=0.016$), cilostazol-aspirin군에서 5개월째 뇌경색이 1명 더 발생했으나

유의한 차이는 없었다. 관상동맥중재술은 총 9명으로 clopidogrel-aspirin군에서 3명(5.2%), cilostazol-aspirin군에서 6명(8.3%)으로 유의한 차이는 나타내지 않았으며($p=0.73$), 두 군 모두 응급 표적혈관재관류는 시행되지 않았고 표적혈관재관류는 clopidogrel-aspirin군과 cilostazol-aspirin군에서 각각 2명(3.5%), 3명(4.2%), 기타혈관재관류는 각각 1명(1.7%), 3명(4.2%)으로 각각의 항목에서도 유의한 차이를 나타내지 않았다.

스텐트 삽입 후 12개월 동안의 주요 심장사건의 총 발생은 clopidogrel-aspirin군에서 9명(15.5%), cilostazol-aspirin군에서 26명(36.2%)으로 cilostazol-aspirin군에서 유의하게 높았으며($p=0.0085$), 협심증을 제외한 주요 심장사건의 총 발생과 협심증 발생 빈도는 cilostazol-aspirin군에서 유의하게 높았다($p=0.036$, $p=0.021$)(Table 3, Figures 1, 2). 그러나 심근경색증, 뇌졸중, 혈관재관류의 발생율은 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

스텐트 재협착

연구기간 동안에 추적 관상동맥 조영술은 스텐트 삽입술 후 평균 7개월째에 clopidogrel-aspirin군에서는 21명(36.2%), cilostazol-aspirin군에서는 28(38.8%)명이 실시하였다. 스텐트를 삽입한 관상동맥의 내경이 관상동맥 조영술에서 50% 이상 좁아진 경우는 clopidogrel-aspirin군에서 3명(14.3%), cilostazol-aspirin군에서 9명(32.1%)으로 나타났으나 두 군간에 유의한 차이는 없었다($p=0.19$)(Table 6).

Table 3. Primary endpoint

End point	Clopidogrel (n=58)	Cilostazol (n=72)	Relative risk (95% CI [‡])	p value
From stent to 7 days	n(%)	n(%)		
Angina, MI*, stroke, death, revascularization	1 (1.7)	1 (1.4)	1.24 (0.08-19.42)	1.00
MI, stroke, death, revascularization	1 (1.7)	1 (1.4)	1.24 (0.08-19.42)	1.00
Angina	0	0	-	-
Myocardial infarction	1 (1.7)	1 (1.4)	1.24 (0.08-19.42)	1.00
Stroke	0	0	-	-
Revascularization				
Urgent TVR [†]	0	0	-	-
Any TVR [†]	0	0	-	-
Any revascularization	0	0	-	-
Death				
Cardiac	0	1 (1.4)	0.41 (0.02-9.94)	1.00
Noncardiac	0	0	-	-
From stent to 30 days	n(%)	n(%)		
Angina, MI*, stroke, death, revascularization	3 (5.2)	3 (4.2)	1.24 (0.26-5.92)	0.79
MI, stroke, death, revascularization	1 (1.7)	2 (2.8)	0.62 (0.06-6.68)	0.69
Angina	2 (3.5)	1 (1.4)	2.48 (0.23-26.70)	0.44
Myocardial infarction	1 (1.7)	1 (1.4)	1.24 (0.08-19.42)	1.00
Stroke	0	1 (1.4)	0.41 (0.02-9.94)	1.00
Revascularization				
Urgent TVR [†]	0	0	-	-
Any TVR [†]	0	0	-	-
Any revascularization	0	0	-	-
Death				
Cardiac	0	1 (1.4)	0.41 (0.02-9.94)	1.00
Noncardiac	0	0	-	-
Angina, MI*, stroke, death, revascularization	6 (10.3)	19 (26.4)	0.39 (0.17-0.92)	0.021
MI, stroke, death, revascularization	4 (6.9)	9 (12.5)	0.55 (0.18-1.70)	0.29
Angina	4 (6.9)	16 (22.2)	0.31 (0.11-0.88)	0.016
Myocardial infarction	1 (1.7)	1 (1.4)	1.24 (0.08-19.42)	1.00
Stroke	0	2 (2.8)	0.25 (0.01-5.06)	0.50
Revascularization	3 (5.2)	6 (8.3)	0.62 (0.16-2.38)	0.73
Urgent TVR [†]	0	0	-	-
Any TVR [†]	2 (3.5)	3 (4.2)	0.83 (0.14-4.79)	0.83
Any revascularization	1 (1.7)	3 (4.2)	0.41 (0.04-3.88)	0.63
Death				
Cardiac	0	1 (1.4)	0.41 (0.02-9.94)	1.00
Noncardiac	0	0	-	-
From stent to 12 months	n(%)	n(%)		
Angina, MI*, stroke, death, revascularization	9 (15.5)	26 (36.2)	0.43 (0.22-0.84)	0.0085
MI, stroke, death, revascularization	5 (8.6)	16 (22.2)	0.38 (0.15-0.99)	0.036
Angina	6 (10.3)	19 (26.4)	0.39 (0.17-0.92)	0.021
Myocardial infarction	1 (1.7)	3 (4.2)	0.41 (0.04-3.88)	0.63
Stroke	0	2 (2.8)	0.25 (0.01-5.06)	0.50
Revascularization	4 (6.9)	13 (18.1)	0.38 (0.13-1.11)	0.06
Urgent TVR [†]	0	0	-	-
Any TVR [†]	3 (5.2)	7 (9.7)	0.53 (0.14-1.97)	0.51
Any revascularization	1 (1.7)	6 (8.3)	0.21 (0.03-1.67)	0.13
Death				
Cardiac	0	1 (1.4)	0.41 (0.02-9.94)	1.00
Noncardiac	0	0	-	-

*MI=myocardial infarction

†TVR=target vessel revascularization

‡CI=confidence interval

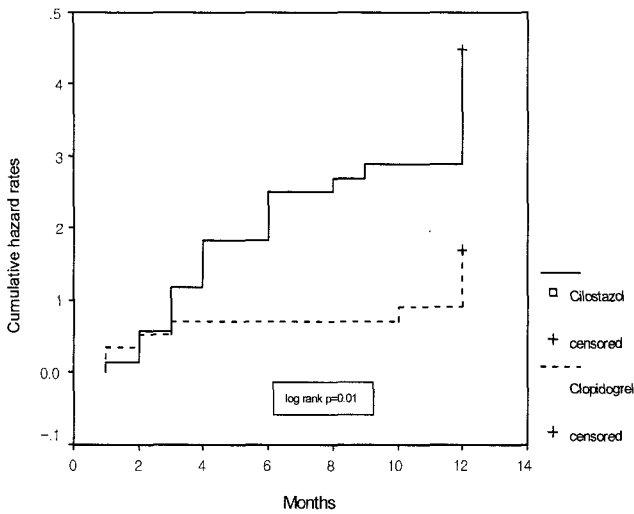


Fig. 1. Kaplan-Meier cumulative hazard rates for angina, myocardial infarction, stroke, death, or revascularization.

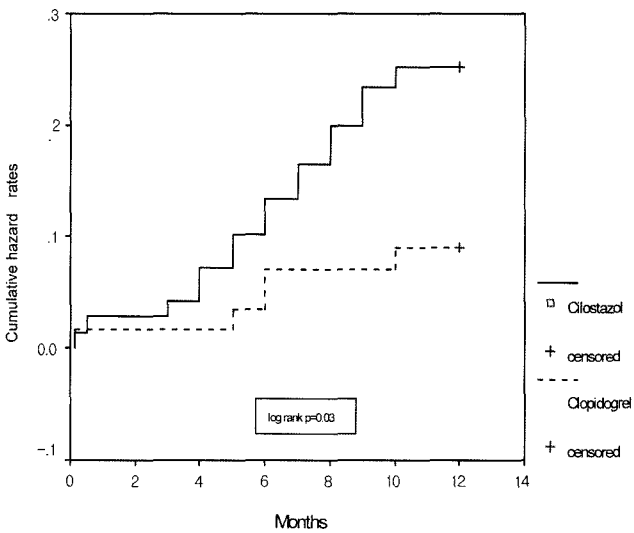


Fig. 2. Kaplan-Meier cumulative hazard rates for myocardial infarction, stroke, death, or revascularization.

Clopidogrel 부하량으로 전처치 시의 endpoint

Clopidogrel-aspirin군에서 300 mg의 부하량을 투여한 환자 수는 29명(50%)이었고 부하량 없이 75 mg을 투여한 환자는 9명(50%)이었다.

모든 평가 항목에서 유의한 차이는 없었으나 스텐트 삽입술 후 7일과 30일 동안의 주요 심장사건의 발생은 75 mg 비부하량 투여군에서만 1명 발생하였고 6개월 동안의 주요 심장사건의 총 발생은 300 mg 부하량 투여군이 75 mg 비부하량 투여군보다 적게 나타났다[1(3.5%) vs 5(17.2%), RR 0.20(0.03-1.61)]. 협심증을 제외한 주요 심장사건의 총 발생에서도 부하량을 투여 받은 환자군에서 적게 나타났다 [1(3.5%) vs 3(10.3%), RR 0.33(0.04- 3.02)]. 또한 스텐트 삽

입술 후 12개월 동안의 주요 심장사건의 총 발생은 300 mg 부하량 투여군이 75 mg 비부하량 투여군보다 적게 나타났다[2(6.9%) vs 7(24.1%), RR 0.29(0.06-1.26)](Table 5).

Secondary endpoint

Major bleeding의 발생률은 두 군간에 유의한 차이가 없었고 [9명(15.5%) vs 10명(13.9%), p=0.79] 두 군 모두 뇌내 출혈이나 안구 출혈, 혈소판 감소증은 없었다. 대부분의 출혈성 합병증은 스텐트 삽입 후 7일 안에 발생했으며 소화관 출혈은 clopidogrel-aspirin군에서만 18일째 1명에서 발생했다. Minor bleeding의 발생률도 두 군간에 유의한 차이가 없었으며(p=0.75), 두 군 모두 혈종이 2명씩 나타났고 구강출혈은 clopidogrel-aspirin군에서만 2명, 혈뇨는 cilostazol-aspirin군에서만 2명으로 나타났다. 두 군 모두 그 외 다른 출혈은 관찰할 수 없었다. Gpb/a receptor antagonist를 투여한 환자나 투여하지 않은 환자들간의 출혈의 합병증은 유사하였다(Table 7). 약물의 부작용으로 투약을 조기 중단해야 하는 경우는 없었고 clopidogrel-aspirin군에서는 두통이 1명, 현훈이 1명에서 나타났고 cilostazol-aspirin군에서는 소화기 장애가 3명, 두통이 3명, 빈맥이 3명, 현훈이 3명에서 나타났다(Table 4).

영향인자 분석

Multivariate analysis 분석에서 endpoint에 유의성 있게 영향을 미칠 수 있는 인자는 없었다.

고 찰

관상동맥질환의 치료로 관상동맥 스텐트 삽입술은 최근 널리 시술되고 있으나 스텐트 삽입 후 발생하는 스텐트 혈전증이나 재협착을 예방하기 위하여 항혈소판 제제를 투여하는 것은 중요하다. 2001 American College of Chest Physicians VI 지침서²³⁾에 의하면 스텐트 삽입 후에 항혈전증 제제인 aspirin 80-325 mg/day와 ticlopidine 부하량 500 mg을 투여 후 유지량으로 250 mg을 1일 2회 10-14일 투여하거나 clopidogrel 부하량 300 mg을 투여 후 유지량으로 75 mg을 투여하도록 추천하고 있다. 스텐트 시술 중에는 heparin을 투여하고 고위험군에서는 GpIIb/IIIa receptor antagonist를 투여하고 ticlopidine을 사용할 경우 ticlopidine으로 인해 나타날 수 있는 혈액학적 부작용인 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 간독성을 모니터링하도록 권고하고 있다. 따라서 이러한 ticlopidine의 안전성의 문제점을 해결할 수 있는 대체약물이 요구되어져 왔고 최근 clopidogrel과 cilostazol이 대두되고 있다^{5,12-15)}.

Clopidogrel과 cilostazol은 작용기전상 서로 다른 항혈소판 제제로 그 동안 표준요법으로 사용된 ticlopidine을 대조군으로 하여 비교한 여러 연구가 발표되어 있다. Ticlopidine과 cilostazol을 비교한 연구로서는 Park 등¹²⁾, Yoon 등¹³⁾, Kozuma

Table 4. Secondary endpoint

	Clopidogrel (n=58)	Cilostazol (n=72)	Relative risk (95% CI [†])	p value
From stent to 7 days	n(%)	n(%)		
Bleeding complication				
Major bleeding	8 (13.8)	10 (13.9)	0.99 (0.42-2.35)	0.99
Intracranial	0	0	-	-
Intraocular	0	0	-	-
GI* bleeding	0	0	-	-
Access site	3 (5.2)	1 (1.4)	3.72 (0.40-34.9)	0.32
Decreased hemoglobin	5 (8.6)	7 (9.7)	0.89 (0.30-2.65)	0.83
Thrombocytopenia	0	0	-	-
Blood transfusion	3 (5.2)	3 (4.2)	1.21 (0.26-5.92)	0.78
Minor bleeding	4 (6.9)	3 (4.2)	1.66 (0.39-7.10)	0.70
Hematoma	2 (3.5)	2 (2.8)	1.24 (0.18-8.55)	0.83
Hematuria	0	1 (1.4)	0.41 (0.02-9.94)	1.00
Oral	2 (3.5)	0	6.19(0.30-126.38)	0.20
From stent to 30 days				
Bleeding complication				
Major bleeding	9 (15.5)	10 (13.9)	1.11 (0.49-2.57)	0.79
Intracranial	0	0	-	-
Intraocular	0	0	-	-
GI* bleeding	1 (1.7)	0	3.72 (0.15-89.45)	0.45
Access site	3 (5.2)	1 (1.4)	3.72 (0.40-34.86)	0.32
Decreased hemoglobin	6 (10.3)	7 (9.7)	1.06 (0.38-2.92)	0.91
Thrombocytopenia	0	0	-	-
Blood transfusion	4 (6.9)	3 (4.2)	1.66 (0.39-7.10)	0.70
Minor bleeding	4 (6.9)	4 (5.6)	1.24 (0.32-4.75)	0.75
Hematoma	2 (3.5)	2 (2.8)	1.24 (0.18-8.55)	0.83
Hematuria	0	2 (2.8)	0.25 (0.01-5.06)	0.50
Oral	2 (3.5)	0	6.19(0.30-126.38)	0.20
From stent to 12 months				
Bleeding complication				
Major bleeding	9 (15.5)	10 (13.9)	1.11 (0.49-2.57)	0.79
Intracranial	0	0	-	-
Intraocular	0	0	-	-
GI* bleeding	1 (1.7)	0	3.72 (0.15-89.45)	0.45
Access site	3 (5.2)	1 (1.4)	3.72 (0.40-34.86)	0.32
Decreased hemoglobin	6 (10.3)	7 (9.7)	1.06 (0.38-2.92)	0.91
Thrombocytopenia	0	0	-	-
Blood transfusion	4 (6.9)	3 (4.2)	1.66 (0.39-7.10)	0.70
Minor bleeding	4 (6.9)	4 (5.6)	1.24 (0.32-4.75)	0.75
Hematoma	2 (3.5)	2 (2.8)	1.24 (0.18-8.55)	0.83
Hematuria	0	2 (2.8)	0.25 (0.01-5.06)	0.50
Oral	2 (3.5)	0	6.19(0.30-126.38)	0.20
Other side effects				
Skin disorder	0	0	-	-
GI* disturbance	0	3 (4.2)	0.18 (0.01-3.35)	0.25
Headache	1 (1.7)	3 (4.2)	0.41 (0.04-3.87)	0.63
Palpitation	0	3 (4.2)	0.18 (0.01-3.35)	0.25
Dizziness	1 (1.7)	3 (4.2)	0.41 (0.04-3.87)	0.63

*GI=gastrointestinal

†CI=confidence interval

등¹⁴⁾, Kamishirado 등¹⁵⁾이 있고 ticlopidine과 clopidogrel을 비교한 연구는 CLASSICS⁵⁾, Pache²²⁾ 등의 연구가 있다. 이 연구들의 결과에 의하면 cilostazol과 clopidogrel의 두 약물 모두가 ticlopidine에 비해 동등이상의 효과와 안전성이 있는

약물인 것으로 보고되고 있다. Lee 등³²⁾에 의하면 스텐트 삽입술 후 cilostazol과 clopidogrel을 각각 30일 동안 투여한 환자를 대상으로 30일 동안의 추적 관찰한 결과를 보면 cilostazol은 clopidogrel만큼 안전하고 효과적인 약물이라고

Table 5. Comparison of outcomes in clopidogrel group with or without LD 300 mg prior to coronary artery stenting

	LD 300 mg (n=29)	75 mg (n=29)	Relative risk (95% CI [‡])	p value
From stent to 7 days	n (%)	n (%)		
Angina, MI*, stroke, death, revascularization	0	1 (3.5)	0.33 (0.01-7.86)	1.00
MI*, stroke, death, revascularization	0	1 (3.5)	0.33 (0.01-7.86)	1.00
Angina	0	0	-	-
Myocardial infarction	0	1 (3.5)	0.33 (0.01-7.86)	1.00
Stroke	0	0	-	-
Revascularization				
Urgent TVR [†]	0	0	-	-
Any TVR [†]	0	0	-	-
Any revascularization	0	0	-	-
Death				
Cardiac	0	0	-	-
Noncardiac	0	0	-	-
From stent to 30 days	n (%)	n (%)		
Angina, MI*, stroke, death, revascularization	0	3 (10.3)	0.14 (0.01-2.65)	0.23
MI*, stroke, death, revascularization	0	1 (3.5)	0.33 (0.01-7.86)	1.00
Angina	0	2 (6.9)	0.20 (0.01-3.79)	0.49
Myocardial infarction	0	1 (3.5)	0.33 (0.01-7.86)	1.00
Stroke	0	0	-	-
Revascularization				
Urgent TVR [†]	0	0	-	-
Any TVR [†]	0	0	-	-
Any revascularization	0	0	-	-
Death				
Cardiac	0	0	-	-
Noncardiac	0	0	-	-
From stent to 6 months	n (%)	n (%)		
Angina, MI*, stroke, death, revascularization	1 (3.5)	5 (17.2)	0.20 (0.03-1.61)	0.19
MI, stroke, death, revascularization	1 (3.5)	3 (10.3)	0.33 (0.04-3.02)	0.61
Angina	1 (3.5)	3 (10.3)	0.33 (0.04-3.02)	0.61
Myocardial infarction	0	1 (3.5)	0.33 (0.01-7.86)	1.00
Stroke	0	0	-	-
Revascularization	1 (3.5)	2 (6.9)	0.50 (0.05-5.21)	1.00
Urgent TVR [†]	0	0	-	-
Any TVR [†]	1 (3.5)	1 (3.5)	1.00 (0.07-15.24)	1.00
Any revascularization	0	1 (3.5)	0.33 (0.01-7.86)	1.00
Death				
Cardiac	0	0	-	-
Noncardiac	0	0	-	-
From stent to 12 months	n (%)	n (%)		
Angina, MI*, stroke, death, revascularization	2 (6.9)	7 (24.1)	0.29 (0.06-1.26)	0.0698
MI, stroke, death, revascularization	2 (6.9)	3 (10.3)	0.67 (0.12-3.70)	0.64
Angina	1 (3.5)	5 (17.2)	0.20 (0.03-1.61)	0.19
Myocardial infarction	0	1 (3.5)	0.33 (0.01-7.86)	1.00
Stroke	0	0	-	-
Revascularization	2 (6.9)	2 (6.9)	1.00 (0.15-6.63)	1.00
Urgent TVR [†]	0	0	-	-
Any TVR [†]	2 (6.9)	1 (3.5)	2.00 (0.19-20.86)	1.00
Any revascularization	0	1 (3.5)	0.33 (0.01-7.86)	1.00
Death				
Cardiac	0	0	-	-
Noncardiac	0	0	-	-

*MI=myocardial infarction

†TVR=target vessel revascularization

‡CI=confidence interval

Table 6. Instent restenosis during the follow-up

	Clopidogrel (n=21)	Cilostazol (n=28)	p value
CAG*, mean (\pm SD), months	7.5 (\pm 2.1)	7.3 (\pm 2.0)	0.64
Instent restenosis(ISR) 50% $>$, no.(%)	3 (14.3)	9 (32.1)	0.19

*CAG=coronary angiography

Table 7. Bleeding at 30-day for patients treated with GpIIb/IIIa antagonist

	Gp*IIb/IIIa antagonist use, n(%)			
	Yes	No	p value	
Clopidogrel (n=58)	major	5 (8.6)	4 (6.9)	0.73
	minor	2 (3.5)	2 (3.5)	1.00
Cilostazol (n=72)	major	7 (9.7)	3 (4.2)	0.33
	minor	3 (4.2)	1 (1.4)	0.62

*Gp=glycoprotein

보고하였다. 본 연구는 ticlopidine과 동등이상의 효과가 있는 cilostazol과 clopidogrel을 스텐트 삽입술 전부터 1년간 경구 투여한 환자를 대상으로 두 약물간의 항혈소판 효과와 안전성을 비교한 연구라는 점에서 의미가 있다. 비록 용어의 정의에 다소 차이가 있지만 cilostazol-aspirin군은 30일간의 주요 심장사건 발생률이 본 연구에서는 2.8%였고 Yoon 등¹³⁾의 연구에서 1.4%으로 나타났고, 6개월째의 표적혈관재관류 발생률은 본 연구에서는 4.2%였고 Kamishirado 등¹⁵⁾의 연구에서는 7%로 나타났다. Clopidogrel-aspirin군은 28일 동안의 주요 심장 사건의 발생률이 본 연구에서는 1.7%였고 CLASSICS⁵⁾ 연구에서는 1.2-1.5%로 나타났다. Lee 등³²⁾에 의하면 cilostazol-aspirin군과 clopidogrel-aspirin군의 30일 동안의 주요 심장사건 및 스텐트 혈전증 발생률은 각각 2.6%, 2.0%로 두 약물간에 유의한 차이는 없다고 보고하였다.

본 연구에서 clopidogrel-aspirin군과 cilostazol-aspirin군의 30일 동안의 주요 심장사건의 발생률은 두 군간에 유사하였고 6개월 동안과 12개월 동안의 협심증, 심근경색증, 뇌졸중, 혈관재관류 등의 발생은 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나 주요 심장사건 총 발생률은 두 군간에 유의한 차이 ($p=0.02$, $p=0.0085$)가 있었다. 이 결과는 스텐트 삽입술 후 한달 안에 발생하는 급성 또는 아급성의 혈전증이나 재협착에는 두 군의 효과가 비슷하다고 보여진다. 하지만 스텐트 삽입술 후 3-6개월에 발생하는 혈관내 평활근 세포의 증식과 유주로 의한 신생내막 증식은 재협착(late restenosis 또는 late stent occlusion)을 유발하고,²⁴⁾ 이로 인한 주요 심장사건의 발생을 예방하는 장기간 병합요법으로는 clopidogrel-aspirin군이 더 효과적이라고 보여진다. 이러한 clopidogrel-aspirin군의 장기간 투여의 결과는 PCI-CURE²⁰⁾나 CREDO²¹⁾의 연구 결과와 유사하게 나타났다. 또한, 혈관 손상의 염증은 동맥경화의 발생과 진행에 그리고 동맥경화반의 괴멸 및 관상동맥 혈전증을 가속시켜 급성관상동맥 증후군의 병인에

중요한 역할을 한다고 알려져 있고, 주요 심장사건이 발생한 환자들은 염증 반응과 관련이 있는 C-reactive protein 수치가 높아져 있다고 한다.²⁶⁾ Clopidogrel-aspirin 병합요법은 상승된 C-reactive protein 수치를 감소시키고,²⁷⁾ adenosine diphosphate에 의해 일어나는 fibrinogen과 GpIIb/IIIa receptor 복합체의 결합을 억제하는 clopidogrel의 강력한 항혈소판 효과로, cilostazol이 혈관확장이나 혈소판 응집 및 성장인자 억제 등의 다양한 기전이 있다 하더라도 clopidogrel이 주요 심장사건의 예방에 더 중요한 역할을 할 것으로 사료 되어진다.

스텐트 재협착률에서는 ticlopidine을 대조군으로 한 Song 등⁷⁾의 연구에서는 6개월 이후 추적 관상동맥 조영술의 스텐트 재협착률이 cilostazol-aspirin군에서 20.8%였고, 본 연구는 9명(32.1%)으로 나타나 clopidogrel-aspirin군에서 3명(14.3%)으로 나타난 것과 비교해 볼 때 추적 관상동맥조영술을 시행한 환자가 적어 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었지만 clopidogrel-aspirin군에서 재협착률이 낮게 나타난 것은 임상적인 의미가 있다고 보여진다. 한편, 관상동맥 내의 재협착도 없고 혈관의 경련도 없으나 심근내 미세혈관들의 혈류가 감소되어 흉통을 느끼는 미세혈관 협심증이 상당히 많은 환자에게서 발생한다고 한다.²⁸⁾ 이것을 고려한다면 본 연구에서 primary endpoint의 일부로서 협심증을 평가한 것은 다소 주관적인 면이 있다 하더라도 의미가 있다고 보여진다.

본 연구의 clopidogrel-aspirin군에서 clopidogrel 300 mg의 부하량 전처치로 인한 30일 동안의 주요 심장사건은 CREDO²¹⁾ 연구와 같이 부하량 투여군과 비부하량 투여군 사이에 유의한 차이가 없었다. 그러나 PCI-CURE²⁰⁾ 연구는 주요 심장사건의 발생률이 clopidogrel 300 mg의 부하량 전처치 투여군이 비부하량 투여군과 비교하여 유의하게 낮게 발생했다고 보고했고, CREDO²¹⁾ 연구의 subgroup인 당뇨병 환자, 급성관상동맥증후군(acute coronary syndrome)환자에서도 감소되었다고 보고했다. 본 연구에서는 대상환자가 적어 subgroup의 분석은 실시하지 못하였지만 비부하량 투여군에서 30일 동안에 주요 심장사건이 3명 발생했으나 부하량 전처치 투여군에서는 단 1명도 주요 심장사건이 발생하지 않았다. 이 결과로 비록 통계학적으로 유의하지는 않지만 clopidogrel의 부하량 투여는 2시간만에 항혈소판 작용의 최고 효과를 나타내므로,¹⁹⁾ 심근경색증으로 인해 응급으로 스텐트 삽입술을 할 경우에는 작용발현시간이 빠른 clopidogrel 부하량 투여가 효과적이라고 보여진다. 또한, 12개월 동안의

주요 심장사건의 발생률이 유의성이 없는 결과로 ($p=0.0698$) 인해 300 mg 부하량 전처치 투여가 뒤늦게 발생하는 혈전 사건에 영향을 미친다고 가정하는 것은 어렵지만 부하량 전처치 투여가 장기간 치료 효과에 미치는 이점을 완전히 배제할 수는 없다고 보여진다.

출혈의 합병증은 대부분 입원 기간 동안에 발생했으며 두 군간에 유의한 차이가 없었고 주요 출혈의 합병증에서 cilostazol-aspirin군은 본 연구에서는 13.9%, Yoon 등¹³⁾의 연구에서는 0.7%였고, clopidogrel-aspirin군은 본 연구에서는 15.5%였고, CREDO²¹⁾ 연구에서는 4.8%로 차이가 있었다. 이 결과는 Yoon 등¹³⁾의 연구와 본 연구에서 출혈의 정의에 차이가 있었고, CREDO²¹⁾ 연구에서 출혈의 정의는 hemoglobin 수치가 baseline과 비교하여 5 g/dl 이상의 차이가 있는 환자를 대상으로 한 반면에 본 연구는 3 g/dl 이상의 차이가 있는 환자를 대상에 포함시켰고 스텐트 삽입술이 끝난 후에도 heparin을 투여했기 때문이라고 보여진다.

약물의 부작용은 cilostazol-aspirin군에서 발생률이 높았으나 부작용으로 인해 투여를 중단한 경우는 없었다. Clopidogrel의 부작용 중 발생률이 높은 소화기 장애는 1건도 없었으며 두통이 1명, 어지러움이 1명으로 나타났다. Cilostazol은 1일 100-200 mg 투여할 경우 혈관이 확장되어 심박동수가 5-7 beats/min 증가하는 기전¹⁴⁾으로 인해 빈맥이 나타난 환자가 3명이었고 두통, 소화기 장애, 어지러움이 각각 3명씩 나타났다.

환자가 복용한 병용약물 중에 ACE inhibitor의 사용은 오히려 cilostazol-aspirin군에서 높게 나타났지만 심근경색증의 발생률은 clopidogrel-aspirin군에서 낮게 관찰되었다. 이것은 cilostazol보다 clopidogrel이 병용약물을 줄일 수 있는 이점이 있으나 이 부분에 관한 상관 관계는 앞으로 임상 연구가 필요하다고 보여진다. 지질강하제의 사용에 있어서 두 군간에 유의한 차이는 없었으나 cilostazol의 작용기전 중 정확히 알려지지 않는 몇몇 연구에서 중성지방을 감소시키고 고밀도 콜레스테롤을 상승시킨다는 보고²⁸⁾가 있으므로 혈중지질농도의 변화를 분석하는 것도 의미가 있었겠으나 본 연구에서는 자료의 미비로 분석하지 못하였다.

최근에 스텐트 시술 후 항혈소판 제제의 병합요법과 함께 GpIIb/IIIa receptor antagonist의 보충적 역할에 대해 논의되고 있고, CREDO²¹⁾ 연구에서는 GpIIb/IIIa receptor antagonist가 혈소판 응집을 완전히 억제하는 효과로 GpIIb/IIIa receptor antagonist의 투여가 투여하지 않은 환자보다 출혈의 합병증에 관계없이 상대적 이득이 있었다고 보고했다. 본 연구에서는 GpIIb/IIIa receptor antagonist로 tirofiban을 투여하였는데 출혈의 합병증에는 tirofiban 투여군과 비투여군 사이의 유의한 차이는 없었다. EPISTENT³⁰⁾ 연구나 TARGET³¹⁾ 연구 등에 의하면 GpIIb/IIIa receptor antagonist 투여군이 비투여군 보다 출혈의 부작용에 유의한 차이 없이 주요 심장사건의 발생을 감소시켰다고 보고했으나 본 연구에서는 대상

환자수가 적어 주요 심장사건에 미치는 영향은 분석하지 못하였다.

Endpoint에 영향을 미치는 인자를 분석하기 multivariate analysis를 실시하였으나 유의한 영향을 미치는 인자는 없었다. 하지만 Kim 등²⁵⁾의 연구결과에서 당뇨와 고혈압을 위험 인자로 보고했듯이 스텐트 삽입술을 시행한 환자 중 고혈압이나 당뇨 환자의 경우에는 더욱 철저한 생활방식의 변화와 관리가 필요할 것이라고 보여진다.

본 연구의 한계점은 첫째, 후향적인 연구방법으로 의무기록을 통해 자료를 평가한 연구로 환자의 무작위 추출이 불가능했던 점과 모집단을 대표하기에는 대상 환자수가 적은 것이라고 생각되며 둘째, 스텐트의 재협착에 중요한 예측인자인 시술전후의 내경 협착률은 후향적인 연구 방법의 제한으로 자료가 미비하여 분석하지 못하였다. 이상으로 본 연구의 결과는 스텐트 시술 후 혈전증이나 재협착을 예방하기 위하여 항혈소판 제제를 선택할 경우 자료를 제공하는데 큰 의미가 있을 것이라고 생각되며 좀 더 효율적인 치료를 위하여 향후에는 좀 더 많은 환자를 포함시켜 무작위 분류의 전향적인 연구가 필요하리라 사료된다.

결론

관상동맥질환의 치료로 관상동맥 스텐트 삽입술 후 30일 이내의 주요 심장사건의 발생에 있어서 clopidogrel-aspirin 병합요법과 cilostazol-aspirin 병합요법 간에 유의한 차이는 보이지 않았지만 장기간 사용(6개월, 12개월)에 있어서는 clopidogrel-aspirin의 병합요법이 cilostazol-aspirin 병합요법보다 주요 심장사건을 의미있게 감소시켰다. 스텐트 재협착률 및 clopidogrel 300 mg 부하량 전처치 투여군과 비부하량 투여군 사이의 주요 심장사건의 발생은 유의한 차이가 없었고 출혈을 포함한 약물의 부작용의 빈도에는 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

참고문헌

1. 동맥경화증: 정옥성, 대한순환기학회, www.circulation.or.kr (2003.3.30).
2. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
3. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
4. Shakhovich A. Complications of coronary stenting. *Coron Artery Dis* 1994; 5: 583-589.

5. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al: Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting; the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS); *Circulation* 2000; 102: 624-629.
6. Topol EJ. Caveats about elective coronary stenting. *N Engl J Med* 1994; 331: 539-541.
7. Song JH, Yoon C, Rhee I, et al. A randomized comparison of cilostazol versus ticlopidine therapy after elective coronary stent implantation. *Korean Circ J* 2001; 31: 780-787.
8. Kuzniar J, Splawinskqa B, Malinga K, et al. Pharmacodynamics of ticlopidine: relationship between dose and time of administration to platelet inhibition. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34: 357-361.
9. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing 3 antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671.
10. Bae Y, Jeong MH, Kim NH, et al. The effects of antiplatelets agents in preventing coronary stent restenosis. *Korean Circ J* 1999; 29: 357-365.
11. Okuda Y, Kimura Y, Yamashita K. Cilostazol. *Cardiovasc Drug Rev* 1993; 11: 451-465.
12. Chu YH, Park SW, Lee CW, et al. Effects of cilostazol treatment on angiography restenosis after coronary stent placement. *Korean Circ J* 2000; 30: 1494-1500.
13. Yoon YS, Lee DH, Pyun WB, et al. A randomized comparison of cilostazol and ticlopidine after coronary artery stenting as antithrombic resimen. *Korean Circ J* 1999; 29: 688-696.
14. Kozuma K, Hara K, Yamasaki M et al. Effects of cilostazol on late lumen loss and repeat revascularization after Palmaz-Schatz coronary stent implantation. *Am Heart J* 2001; 141: 124-130.
15. Kamishirado H, Inoue T, Mizoguchi K, et al. Randomized comparison of cilostazol versus ticlopidine hydrochloride for antiplatelet therapy after coronary stent implantation for prevention of late restenosis. *Am Heart J* 2002; 144: 303-308.
16. Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamos C, et al. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation* 2000; 101: 2823-2828.
17. Herbert JM, Frehel D, Vallee E, et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1993; 11: 180-198.
18. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
19. Savcic M, Hauert J, Bachmann F et al. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(suppl 2): 15-19.
20. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study; the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
21. Steinhubl SR, Berger PB, Topol EJ, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.
22. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting: value of a high loading dose regimen. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002; 55: 436-441.
23. Popma JJ, Ohman EM, Weitz J, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention *Chest* 2001; 119(suppl): 321s-336s.
24. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Muller KM. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 157-63.
25. Kim BK, Choi DH, Kim DK, et al. A comparison of clinical outcomes and risks for major adverse cardiac events between the pre-and post-stent period. *Korean Circulation J* 2001; 31: 1123-1134.
26. Chew D, Bhatt D, Robbins M, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established makers of risk in percutaneous coronary stenting. *Circulation* 2001; 104: 992-997.
27. Chew D, Bhatt D, Robbins MA, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2001; 88: 672-674.
28. 관상동맥질환: 오동주, 대한순환기학회, www.circulation.or.kr(2003.3.30).
29. Ikekawa K, Mochizuki K et al. Cilostazol, a potent phosphodiesterase type inhibitor, selectively increase antiatherogenic high-density lipoprotein subclass LpA-and improves postprandial lipemia in patients with type diabetes mellitus. *Metab* 2002; 51: 1348-1354.
30. EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa

- blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
31. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-1894.
 32. Comparison of Cilostazol and Clopidogrel After Successful Coronary Stenting. *Am J Cardiol* 2005; 95: 859-862.