

관상동맥 약물 용출 스텐트 삽입 후 항혈소판제제 3제요법과 2제요법의 임상적 효과 비교

예경남^{1,2} · 김정태² · 이숙향^{3*}

¹숙명여자대학교 임상약학대학원, ²강동경희대학교병원, ³아주대학교 약학대학
(2012년 3월 16일 접수 · 2012년 6월 1일 수정 · 2012년 6월 5일 승인)

Effect of Triple Compared to Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Percutaneous Coronary Intervention

Kyongnam Ye^{1,2}, Jeong tae Kim², and Sukhyang Lee^{3*}

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

²Kyunghee University Hospital at Gangdong, Seoul 134-727, Korea

³College of Pharmacy, Ajou University, Suwon 443-749, Korea

(Received March 16, 2011 · Revised June 1, 2012 · Accepted June 5, 2012)

ACC/AHA/SCAI Guideline recommends for administration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent (DES) to prevent restenosis and stent thrombosis in patients with percutaneous coronary intervention (PCI). Recently triple antiplatelet therapy including cilostazol is known to reduce restenosis and stent thrombosis significantly after DES implantation. However, there is lack of data providing the efficacy of triple antiplatelet therapy. The purpose of this study is to evaluate the clinical effects of the triple therapy after DES implantation compared with the dual therapy. This retrospective study collected data from medical charts of 251 patients who received DES implantation between Jul 2006 and Jun 2008. They received either dual antiplatelet therapy (N = 154 clopidogrel and aspirin; Dual group) or triple antiplatelet therapy (N = 97 cilostazol, clopidogrel and aspirin; Triple group). Major adverse cardiac event rates (MACE, included total death, myocardial infarction, target lesion revascularization) at 12 months, 24 months, stent thrombosis, rates of bleeding complications and adverse drug reactions were compared between these two groups. Compared with the dual group, the triple group had a similar incidence of the MACE rates at 24months (12.3% vs. 12.4%, p = 0.99). There is no difference in overall stent thrombosis between two groups (Dual group 2.6% vs. Triple group 4.1%, p = 0.5). Subgroup analysis showed that diabetic patients got more benefit in reducing MACE rates but, there is no statistical difference. Bleeding complications and adverse drug effects were not different significantly. As compared with dual antiplatelet therapy, triple antiplatelet therapy did not reduce the 12-months, 24-months MACE rates and stent thrombosis. Bleeding complications and adverse drug effects were not different.

□ Key words - Percutaneous Coronary Intervention (PCI), Drug Eluting Stent (DES), Antiplatelet therapy, Clopidogrel, Cilostazol, Aspirin 249 words

관상동맥질환은 관상동맥의 협착 또는 폐쇄로 인하여 심근의 혈류공급이 감소되어 협심증이나 심근 경색증, 심한 경우

사망으로 이어지는 임상적 증상을 말한다. 미국의 경우 지난 40년에 걸쳐 관상동맥질환으로 인한 사망률은 감소하였으나, 여전히 35세 이상의 성인 환자에서 사망률의 1/3을 차지하는 질환이며^{1,2)} 최근 우리나라에서도 인구의 노령화 및 서구식이 식생활로 인해 허혈성 심질환은 사망원인 3위를 차지할 정도로 발생률이 높으며 최근 그 비율이 꾸준히 증가하고 있는 추세이다.³⁾

이러한 관상동맥 협착 병변의 치료로 혈전용해제를 사용하여 재관류시키거나 관상동맥 중재술을 시행하거나 외과적으로 관상동맥 우회로 수술을 시행할 수 있다. 비수술적인 재관류술 중 혈전용해제 사용은 재관류율이 낮고, 출혈 위험의

Correspondence to : 이숙향, PharmD, PhD
아주대학교 약학대학
경기도 수원시 영통구 원천동 산5, 우)443-749
Tel: +82-31-219-3443, Fax: +82-31-219-3435
E-mail: suklee@ajou.ac.kr
김정태, PhD
강동경희대학교병원
서울 강동구 상일동149, 우)134-727
Tel: +82-2-440-6976, Fax: +82-2-440-6984
E-mail: jtkim@khnmc.or.kr

증가로 인해 관상동맥 중재술에 의한 재관류 요법이 더 널리 사용되고 있는 추세이다. 관상동맥 중재술은 스텐트를 삽입하지 않는 관상동맥 풍선 확장술(Percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)과 스텐트 삽입술로 양분되며, 관상동맥 풍선 확장술에 비해 스텐트 삽입술이 시술의 성공률을 높이고 재협착을 감소시킨다는 보고 이후, 스텐트 삽입술이 급격히 증가되고 있다.^{4,5)} 특히, 약물용출 스텐트의 사용은 관상동맥질환에서 문제가 되던 재협착의 빈도를 현저히 감소시키는 효과를 보였다.⁶⁾ 그러나, 약물용출 스텐트 삽입 후 스텐트 자체가 혈전 생성의 요인이 되어 발생하는 stent thrombosis는 드물지만, 심각한 합병증으로 종종 심근 경색이나 사망에 이르는 또 다른 문제로 제기되고 있다.^{7,8)} 따라서, 약물 용출 스텐트 삽입 후 예방적 항혈소판제제 사용에 대해 ACC/AHA/SCAI Guideline에서는 2제 병합 요법(aspirin 및 clopidogrel)을 적어도 12개월 동안 유지할 것을 권고하고 있다.⁹⁾ 그러나, 몇몇 연구에서 스텐트를 삽입한 환자의 50%에서 aspirin이나 clopidogrel에 대한 내성을 보이는 것으로 보고되었으며, 일상적인 약물의 투여로는 저항성을 극복할 수 없으므로 고용량의 항혈소판제 투여나 또 다른 종류의 약물투여가 권장되기도 하였다.¹⁰⁻¹³⁾

Cilostazol은 혈소판의 phosphodiesterase type III를 선택적으로 억제하여 c-AMP를 증가시켜 혈소판 응집 억제 작용을 나타내며, 이외에도 혈관 확장 작용, 혈관 평활근 세포 증식 억제 작용, 중성 지방 저하 작용 등 세포 내에서 중요한 역할을 한다. 또한, 스텐트 삽입 후 신생내막의 과다증식(neointimal hyperplasia)을 억제시키는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ Cilostazol의 항혈소판 효과는 aspirin보다 10-30배로 강력하며, aspirin이나 clopidogrel과 안전성과 임상 효과가 유사하다고 보고되었다.¹⁵⁾ 최근 연구에서 cilostazol은 1차 관상동맥 중재술 후 clopidogrel에 대한 혈소판 반응성을 개선 시켜 줄 수 있음을 시사 했으며,¹⁶⁾ 다른 연구에서 관상 동맥 중재술 후 cilostazol의 투여가 in-stent restenosis의 발생율을 현저히 감소시킨다고 보고하였다.¹⁷⁾ Lee S. 등은 cilostazol을 포함한 3제 병합 요법이 aspirin과 clopidogrel만 투여하는 2제 병합 요법보다 stent thrombosis의 발생을 감소시키는 것으로 보고 했다.¹⁸⁾ 특히, cilostazol을 포함한 3제 병합 요법은 당뇨병 환자에서 재협착과 target lesion revascularization(이하, TLR)을 현저히 감소시키는 효과를 보였다.¹⁹⁾

그러나, 3제 병합 요법의 임상적 효능의 대한 연구는 아직 제한적이며, 결과도 명확하지 않으므로, 대규모 임상 시험 뿐만 아니라 다양한 소규모 임상 및 후향적 연구로도 효과 비교 연구가 필요하다. 따라서, 기존 연구보다 장기간 3제 병합 요법을 투여하거나, 장기간 추적에 따른 심혈관 질환 예방 효과나 지속 여부 및 부작용 발현율의 차이에 대한 추가 연구가 필요하다.

본 연구에서는 약물용출 스텐트를 삽입한 환자에서 항혈소판제제 사용 현황을 조사하여, Dual anti-platelet therapy(aspirin,

clopidogrel)나 Triple anti-platelet therapy(aspirin, clopidogrel, cilostazol)를 장기간 투여한 환자를 대상으로 항혈소판 효과로 인한 주요 심장사건(Major adverse cardiac events, MACEs)의 발생 감소와 약물로 인한 출혈 및 부작용을 후향적으로 조사하여 두 약물요법의 임상적 효과와 안전성을 비교, 평가하고자 하였다.

연구 방법

대상 환자

2006년 7월부터 2008년 6월까지 2년 동안 ***병원에서 관상동맥 약물 용출 스텐트 삽입술을 실시한 환자 중 약물 용출 스텐트 삽입 후 2제 병합 요법(clopidogrel-aspirin)을 투여 받은 환자이거나, 3제 병합 요법(cilostazol-clopidogrel-aspirin)을 투여 받은 환자로 24개월 동안 추적 관찰 가능하거나, 관찰 기간 내에 심장사건 혹은 stent thrombosis가 발생한 환자를 연구 대상으로 선정 하였다. Aspirin, clopidogrel, cilostazol 이외의 항혈소판 제제를 추가적으로 복용한 환자와 약물 치료 중 부작용 등의 사유로 aspirin을 중단한 환자는 대상에서 제외하였다. 또한, clopidogrel 투여를 12개월 동안 유지하지 못하거나, cilostazol 투여를 1개월 동안 유지하지 못한 환자도 연구 대상에서 제외하였다. 삽입술에 사용된 약물용출 스텐트는 sirolimus-eluting stent[Cypher™, Cordis Johnson & Johnson, Miami Lakes, USA], paclitaxel-eluting stent[Taxus™, Boston Scientific, Boston, USA]) 혹은 zotarolimus-eluting stent [Endeavor™, Medtronic Vascular, Santa Rosa, USA]이다.

혈소판 제제 투여 방법

Clopidogrel은 percutaneous coronary intervention(이하, PCI) 전 300 mg 혹은 600 mg을 부하 용량으로 투여되거나, 부하 용량 투여 없이 유지 용량인 75 mg 1일 1회 경구 투여 혹은 150 mg 1일 1회를 1주일 투여 후 75 mg 1일 1회 투여 되었고, aspirin은 PCI 전 200 mg 혹은 300 mg을 부하용량으로 투여하거나, 부하 용량 투여 없이 유지 용량인 100 mg 1일 1회 투여 되었다. Cilostazol은 100 mg 혹은 50 mg 1일 2회 투여 되었다. 각 항혈소판 제제 요법은 clopidogrel은 12개월 이상, cilostazol은 1개월 이상 투여되었다.

자료 수집 및 방법

모든 대상 환자에 대하여 전자의무기록을 바탕으로 후향적 방법으로 다음과 같은 항목을 수집하였다. 본 연구는 병원 내 임상시험심사위원회의 승인을 얻고 수행되었다.

첫째, 환자의 기본 정보를 분석하기위해 성별, 나이, 체중, BMI(Body Mass Index), 관상동맥 중재술의 적응증을 AMI(acute myocardial infarction), 불안정형 협심증과 협심증(안정형 협심증 포함)으로 분류 하여 조사하였다. 또한, 관상동맥

질환의 위험인자인 고혈압, 당뇨, 뇌졸중, 고지혈증과 같은 기저질환 및 현재의 흡연 여부와 협심증, 심근경색증, percutaneous coronary intervention(이하, PCI시행, coronary artery bypass graft(이하, CABG) 시행의 과거력을 조사하였다.

둘째, 항혈소판 병합 요법과 함께 투여된 약물이 있는 경우, β -blocker, 지질강하 약물(lipid lowering agents), ACE inhibitor(angiotensin converting enzyme inhibitor), CCB(calcium channel blocker), nitrates, heparin, glycoprotein IIb/IIIa inhibitor로 분류하여 병용 약물 현황을 조사하였다.

셋째, 관상동맥 조영술(coronary angiography) 기록지, 관상동맥 성형술 및 스텐트 삽입술(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, 이하 PTCA & Stent insertion) 기록지를 바탕으로 병변 혈관의 수와 PCI 시술을 받은 치료 혈관의 위치[LM(left main coronary), LAD(left anterior descending), LCX(left circumflex), RCA(right coronary artery)]를 조사하였다.

넷째, 관상동맥 조영술 기록지를 통하여 약물 용출 스텐트 삽입 후, 12개월, 24개월 동안의 주요 심장 사건의 발생 여부를 조사하였다.

다섯째, 경과 기록지 등을 통하여 출혈 등의 부작용을 조사하였다.

결과 평가 및 정의

본 연구에서는 두 가지 유형의 사건 빈도를 평가하였다. 1차 평가 지표로 모든 대상 환자에 대하여 추적기간 동안 약물용출 스텐트 삽입술 후 심장사건의 발생 빈도를 12개월, 24개월 동안으로 구분하여 비교 분석하였고, stent thrombosis 발생은 Academic Research Consortium(ARC)의 정의에 의거하여 사건 발생 시점에 따라 [acute thrombosis(24시간 이내), subacute thrombosis(1-30일), late thrombosis(1-12개월), very late thrombosis(12개월 이후)]로 구분하여 분석하였다.²⁰⁾ 심장 사건은 사망(all-cause, cardiac 또는 non-cardiac), 심근경색증(myocardial infarction, MI), 표적 병변 재관류(target lesion revascularization, 이하 TLR), 표적 혈관 재관류(target vessel revascularization, 이하 TVR)으로 정의하였으며, 주요 사망 사건 총 발생율(사망, MI, TLR을 포함)을 포함 하였다. 사망은 다른 분명한 사망 원인이 없는 한 cardiovascular death로 간주하였다. 심근경색증은 진단명으로 심근경색증이 확진된 경우(Creatine kinase가 정상 상한치의 2배 이상 증가한 경우, 정상 범위 35-215 IU/L)로 하였고, TLR은 스텐트를 삽입한 혈관의 in-stent restenosis 발생 시 혈관재관류술을 시행한 경우로 정의하였으며, TVR은 스텐트 삽입 혈관의 재협착으로 인해 혈관재관류술을 시행한 경우로 정의하였다. Stent thrombosis는 관상동맥 조영술 기록지상 thrombus가 확정된 경우로 정의하였다. 2차 평가 지표로 출혈성 합병증과 약물의 부작용을 평가하였다. 출혈 부작용은 24개월 동안 사건의 발생 빈도수를 분석하였고, Major bleeding과 Minor bleeding으로 구분하였다. Major bleeding은 두개강내 출혈

(Intracranial bleeding), 수혈을 요하는 출혈, hemoglobin 수치가 baseline보다 > 5 g/dL 감소하는 거나 hematocrit이 $> 15\%$ 감소하는 경우로 정의하였다.²¹⁾ Minor bleeding은 major bleeding 이외의 모든 출혈(UGI bleeding, easy bruise, epistaxis 등)로 정의하였다. 약물 부작용은 thrombocytopenia (thrombocyte $< 100 \times 10^9/L$), neutropenia (neutrophil count $< 1.5 \times 10^9/L$), hepatic dysfunction 으로 구분하여 분석하였다.

통계 분석

자료 분석과 통계 처리는 SPSS version 12.0을 이용하여 연속형 자료는 Student t-test, 범주형 자료는 Chi-square test 혹은 Fisher's exact test를 시행하였으며, 연속형 자료에 대해서는 mean \pm standard deviation(SD)형식으로 표시하였고, 범주형 변수인 경우는 환자수(%)로 나타내었다. 통계학적 유의수준은 p값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

연구 결과

환자의 특성

연구기간 동안 약물 용출 스텐트 삽입술을 받은 전체 환자는 342명이었으며 이 중 5명이 aspirin, clopidogrel, cilostazol 이외에 sarpegrelate를 추가적으로 복용하였고, 12명이 aspirin allergy, duodenal ulcer 등의 부작용으로 aspirin 복용을 중단하였으며, 항혈소판제제 요법 중 51명이 clopidogrel을 12개월 동안 유지하지 못하였고, 1명이 cilostazol을 1개월 동안 유지하지 못하였으므로 대상에서 제외하였다. 또한, 24개월 동안 추적 조사(follow-up)가 없는 환자 22명을 제외하였다. 따라서, 분석이 가능한 대상 환자수는 총 251명으로 2제 병합 요법(clopidogrel-aspirin) 투여군(이하, Dual군)이 154명, 3제 병합 요법(cilostazol-clopidogrel-aspirin군) 투여군(이하, Triple군) 이 97명이었으며, cilostazol의 실제 투여기간은 17.2 ± 8.87 개월(1~24개월)이었다.

대상 환자의 특성은 Table 1과 같다. Dual군과 Triple군은 평균연령(64.81 ± 11.6 세 vs. 62.09 ± 11.6 세), 남성 비율(74.0% vs. 76.3%), BMI(25.3 ± 2.6 vs. 24.69 ± 32.9) 기본적인 특성은 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다.

약물 용출 스텐트를 삽입하게 된 적응증은 Dual군에서는 심근경색증이 73명(47.4%), 불안정형 협심증이 48명(31.2%), 협심증(안정형 협심증 포함)이 33명(21.4%)였고, Triple군에서는 심근경색증이 45명(46.4%), 불안정형 협심증이 29명(29.9%), 협심증(안정형 협심증 포함)이 23명(23.7%)로 두 군 간의 차이가 없었다($p = 0.91$).

관상동맥 위험인자는 Dual군과 Triple군에서 고혈압(59.7% vs. 60.8%), 뇌졸중(9.1% vs. 12.4%), 고지혈증(24.7% vs. 20.6%), 흡연자(37.7% vs. 39.2%)로 두 군 간의 유의한 차이가 없었으나, 당뇨는 Dual군에서는 37명(24.0%), Triple군에서는 53명(54.6%)으로 Triple군에서 유의하게 많았다($p < 0.0001$).

Table 1. Baseline characteristics of patients

Characteristics	Dual group (n=154)		Triple group (n=97)		p-value
Age(yrs)	64.81	±11.6	62.09	±11.6	0.07
Males (vs females)	114	(74.0)	74	(76.3)	0.69
Weight (kg)	66.15	±10.3	66.82	±10.4	0.62
BMI (kg/m ²)	25.3	±2.6	24.69	±2.9	0.08
Hypertension	92	(59.7)	59	(60.8)	0.86
DM	37	(24.0)	53	(54.6)	<.0001
Stroke	14	(9.1)	12	(12.4)	0.41
Hyperlipidemia	38	(24.7)	20	(20.6)	0.46
smoking	58	(37.7)	38	(39.2)	0.81
Hx					0.72
previous PCI	10	(6.5)	6	(6.2)	
previous CABG	1	(0.7)	2	(2.1)	
previous MI	4	(2.6)	2	(2.1)	
previous ACS	2	(1.3)	3	(3.1)	
Clinical diagnosis					0.91
MI	73	(47.4)	45	(46.4)	
Unstable angina	48	(31.2)	29	(29.9)	
Angina(Stable 포함)	33	(21.4)	23	(23.7)	

Values are described with mean±SD(standard deviation) or N(%), and p-values are from chi-square test or t-test

BMI: body mass index, PCI:percutaneous coronary intervention, CABG: coronary artery bypass graft

MI: myocardial infarction, ACS: acute coronary syndrome

병용약물은 Dual군과 Triple군에서 β-blocker(68.2% vs. 67.0%), lipid lowering agent(79.9% vs. 85.6%), calcium channel blocker(9.7% vs. 13.4%), nitrate(40.3%, 41.2%), GP IIb/IIIa inhibitor(8.4% vs. 14.4%)로 모두 유의한 차이가 없었으나,

Table 2. Concomitant medications

	Dual group (n=154)		Triple group (n=97)		p-value
β-blocker	105	(68.2)	65	(67.0)	0.85
Lipid lowering agent	123	(79.9)	83	(85.6)	0.25
ACEI	132	(85.7)	68	(70.1)	0.002
CCB	15	(9.7)	13	(13.4)	0.37
Nitrate	62	(40.3)	40	(41.2)	0.88
Heparin	37	(24.0)	12	(12.4)	0.02
Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor	13	(8.4)	14	(14.4)	0.14

ACEI; angiotensin converting enzyme inhibitor, CCB; calcium channel inhibitor

Table 3. Procedural characteristics of stent implantation

	Dual group (n=154)		Triple group (n=97)		p-value
Vessels treated					
LM	9	(5.8)	5	(5.2)	0.82
LAD	82	(53.3)	66	(68.0)	0.02
LCX	54	(35.1)	37	(38.1)	0.62
RCA	62	(40.3)	40	(41.2)	0.88
Multivessel coronary involvement (≥ 2)	92	(59.7)	69	(71.1)	0.07

LM; left main coronary, LAD; left anterior descending, LCX; left circumflex, RCA; right coronary artery

ACE inhibitor는 Dual군에서 132명(85.7%), Triple군에서 68명(70.1%), heparin은 Dual군에서 37명(24.0%), Triple군에서 12명(12.4%)으로 Dual군에서 유의하게 더 많이 사용한 것으로 나타났다(각 p=0.02, p=0.003, Table 2). 약물 용출 스텐트를 삽

Table 4. Clinical outcomes of stent implantation

Outcomes	Dual group (n=154)		Triple group (n=97)		p-value
12-month >					
Death					0.36
Cardiac	5	(3.3)	4	(4.1)	
Noncardiac	3	(2.0)	0	(0.0)	
MI	3	(2.0)	2	(2.1)	0.95
TLR	7	(4.6)	5	(5.2)	0.83
TVR	4	(2.6)	6	(6.2)	0.16
Major adverse cardiac event	16	(10.4)	10	(10.3)	0.98
24-month >					
Death					0.19
Cardiac	5	(3.3)	4	(4.1)	
Noncardiac	5	(3.3)	0	(0.0)	
MI	4	(2.6)	2	(2.1)	0.79
TLR	7	(4.6)	7	(7.2)	0.37
TVR	5	(3.3)	6	(6.2)	0.27
Major adverse cardiac event	19	(12.3)	12	(12.4)	0.99
Stent thrombosis (합계)	4	(2.6)	4	(4.1)	0.50
Acute	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subacute	1	(0.7)	3	(3.1)	0.13
Late	1	(0.7)	0	(0.0)	0.43
Very late	2	(1.3)	1	(1.0)	0.85

MI; myocardial infarction, TLR; target lesion revascularization, TVR; target vessel revascularization

의 차이가 없었으며(Table 3), 관상동맥 질환이 다혈관 질환인 경우는 Dual군이 92명(59.7%), Triple군이 69명(71.1%)로 Triple군에서 많았으나, 통계학적으로 유의하지 않았다($p=0.07$).

1차 평가 지표

약물 용출 스텐트 삽입술 후 12개월, 24개월의 1차 평가 지표의 분석 결과는 Table 4와 같다. 12개월 동안 주요 심장 사건 총 발생은 Dual군이 16명(총10.4%, 사망 8명/5.3%, MI 3명/2.0%, TLR 7명/4.6%), Triple군이 10명(총 10.3%, 사망 4명/4.1%, MI 2명/2.1%, TLR 5명/5.2%)로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.98$). 또한, 24개월 동안 주요 심장 사건 총 발생은 Dual군이 19명(총 12.3%, 사망 10명/6.6%, MI 4명/2.6%, TLR 7명/4.6%)이었고, Triple군이 12명(총 12.4%, 사망 4명/4.1%, MI 2명/2.1%, TLR 7명/7.2%)로 양 군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.99$). TVR의 발생 빈도 역시 12개월 동안 Dual군에서 4명(2.6%), Triple군에서 6명(6.2%)으로 유의한 차이가 없었으며($p=0.16$), 24개월 시점에서도 Dual군에서 5명(3.4%), Triple군에서 6명(6.2%)으로 유의한 차이가 없었다($p=0.27$)

24개월 동안 stent thrombosis의 발생은 Dual군에서 acute thrombosis는 없었으며, subacute thrombosis가 1명, late thrombosis가 1명, very late thrombosis가 2명에서 발생하였고, Triple군에서도 acute thrombosis는 없었으며, subacute

thrombosis가 3명, late thrombosis는 발생하지 않았고, very late thrombosis가 1명에서 발생하였으며 통계학적으로 유의한 차이는 나타내지 않았다($p=0.5$).

대상 환자 중 기저질환으로 당뇨가 있는 환자는 총 90명(Dual군=37명, Triple군=53명)으로 subgroup analysis에서 12개월 주요 심장 사건 총 발생률이 Dual군이 6명(16.2%), Triple군이 5명(9.4%)였으며($p=0.33$), 24개월 주요 심장 사건 총 발생률은 Dual군이 7명(18.9%), Triple군이 7명(13.2%)으로 Triple군에서 발생률이 낮았으나, 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.46$, Table 5). 또한, stent thrombosis 발생률도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($p=0.71$, Table 5).

성별로 나누어 분석한 결과, 여성에서 24개월 중 심장 사건 총 발생률은 총 188명 중 Dual군이 6명(15.0%), Triple군이 2명(8.7%)로 Triple군에서 낮았으나, 통계학적으로 유의하지는 않았다($p=0.47$, Table 6).

연령별(65세 이상, 65세 미만), BMI별(25 이상, 25 미만)로 분석하였을 때 주요 심장 사건 총 발생률은 12개월, 24개월 시점 모두 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 7).

진단명(AMI, angina)으로 나누어 분석한 결과에서도 두 그룹간의 주요 심장 사건 총 발생률에 유의한 차이를 나타내

Table 5. Clinical outcomes in diabetic patients

Outcomes	Dual group (n=37)		Triple group (n=53)		p-value
12-month >					
Cardiac Death	3	(8.1)	2	(3.8)	0.38
MI	2	(5.4)	1	(1.9)	0.36
TLR	3	(8.1)	3	(5.7)	0.65
TVR	0	(0.0)	4	(7.6)	0.09
Major adverse cardiac event	6	(16.2)	5	(9.4)	0.33
24-month >					
Cardiac Death	3	(8.1)	2	(3.8)	0.38
MI	3	(8.1)	1	(1.9)	0.16
TLR	3	(8.1)	5	(9.4)	0.83
TVR	1	(2.7)	4	(7.6)	0.32
Major adverse cardiac event	7	(18.9)	7	(13.2)	0.46
Stent thrombosis (합계)	2	(5.4)	2	(3.8)	0.71
Acute	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subacute	0	(0.0)	2	(3.8)	0.23
Late	0	(0.0)	0	(0.0)	
Very late	2	(5.4)	0	(0.0)	0.09

MI: myocardial infarction, TLR: target lesion revascularization, TVR: target vessel revascularization

Table 6. Clinical outcomes in female patients

Outcomes	여성(n=63)				
	Dual group (n=40)		Triple group (n=23)		p-value
12-month >					0.40
Cardiac Death	1	(2.5)	0	(0.0)	
Non-cardiac Death	2	(5.0)	0	(0.0)	
MI	1	(2.5)	0	(0.0)	0.44
TLR	2	(5.0)	1	(4.4)	0.91
TVR	1	(2.5)	2	(8.7)	0.27
Major adverse cardiac event	5	(12.5)	1	(4.4)	0.29
24-month >					0.29
Cardiac Death	1	(2.5)	0	(0.0)	
Non-cardiac Death	3	(7.5)	0	(0.0)	
MI	1	(2.5)	0	(0.0)	0.44
TLR	2	(5.0)	2	(8.7)	0.56
TVR	1	(2.5)	2	(8.7)	0.27
Major adverse cardiac event	6	(15.0)	2	(8.7)	0.47
Stent thrombosis (합계)	1	(2.5)	0	(0.0)	0.44
Acute	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subacute	0	(0.0)	0	(0.0)	
Late	0	(0.0)	0	(0.0)	
Very late	1	(2.5)	0	(0.0)	0.44

MI: myocardial infarction, TLR: target lesion revascularization, TVR: target vessel revascularization

Table 7. Clinical outcomes in subgroup analysis by age

Outcomes	65세 이상(n=124)				65세 미만(n=127)					
	Dual group (n=84)		Triple group (n= 40)		<i>p</i> - value	Dual group (n=70)		Triple group (n=57)		<i>p</i> - value
12-month>	0.27									
Cardiac Death	4	(4.8)	4	(10.0)		1	(1.4)	0	(0.0)	
Non-cardiac Death	3	(3.6)	0	(0.0)		0	(0.0)	0	(0.0)	
MI	2	(2.4)	2	(5.0)	0.44	1	(1.4)	0	(0.0)	0.37
TLR	6	(7.1)	3	(7.5)	0.94	1	(1.4)	2	(3.5)	0.44
TVR	1	(1.2)	3	(7.5)	0.06	3	(4.3)	3	(5.3)	0.80
Major adverse cardiac event	14	(16.7)	8	(20.0)	0.65	2	(2.9)	2	(3.5)	0.83
24-month>	0.22									
Cardiac Death	4	(4.8)	4	(10.0)		1	(1.4)	0	(0.0)	
Non-cardiac Death	4	(4.8)	0	(0.0)		1	(1.4)	0	(0.0)	
MI	2	(2.4)	2	(5.0)	0.44	2	(2.9)	0	(0.0)	0.20
TLR	6	(7.1)	4	(10.0)	0.58	1	(1.4)	3	(5.3)	0.22
TVR	1	(1.2)	3	(7.5)	0.06	4	(5.7)	3	(5.3)	0.91
Major adverse cardiac event	15	(17.9)	9	(22.5)	0.54	4	(5.7)	3	(5.3)	0.91
Stent thrombosis (합계)	1	(1.2)	3	(7.5)	0.06	3	(4.3)	1	(1.8)	0.42
Acute	0	(0.0)	0	(0.0)		0	(0.0)	0	(0.0)	
Subacute	0	(0.0)	3	(7.5)	0.01	1	(1.4)	0	(0.0)	0.37
Late	0	(0.0)	0	(0.0)		1	(1.4)	0	(0.0)	0.37
Very late	1	(1.2)	0	(0.0)	0.49	1	(1.4)	1	(1.8)	0.88

MI: myocardial infarction, TLR: target lesion revascularization, TVR: target vessel revascularization

지 않았다(Table 9).

2차 평가 지표

24개월의 추적 기간 동안 major bleeding은 양 군 모두에서 발생하지 않았다. minor bleeding은 Dual군에서 13명(8.4%), Triple군에서 6명(6.2%)에서 발생하였으며, UGI bleeding(Dual 1명 vs. Triple 2명), easy bruise(7명 vs. 3명), epistaxis(5명 vs. 1명)이 나타나 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 10).

약물 부작용으로 thrombocytopenia는 Dual군에서는 발생하지 않고, Triple군에서만 1명에서 발생하였고, neutropenia나 hepatic dysfunction은 양 군 모두에서 발생하지 않았다(Table 10).

고 찰

스텐트 삽입술은 최근 관상동맥 질환의 치료로 널리 사용되고 있는 시술로 스텐트 삽입술 후 스텐트 혈전증이나 재협착이 발생할 수 있으므로 이를 예방하기 위해서 항혈소판

제제를 투여하는 것이 매우 중요하다. 최근 발표된 ACC/AHA/SCAI Guideline 2009에 따르면, 약물 용출 스텐트 삽입 후 항혈소판제제 2제 병합 요법(aspirin 및 clopidogrel)을 적어도 12개월 동안 유지할 것을 권고되고 있다.⁹⁾

그러나, 선행 연구들에서 2제 병합 요법으로 스텐트 삽입 후 발생하는 stent thrombosis나 재협착을 예방하는 것에는 한계가 있음을 시사하고 있다. 몇몇 연구에서는 aspirin이나 clopidogrel에 항혈소판제제를 투여함에도 불구하고 심장 사건 재발의 위험도가 매우 높은 것으로 보고 하였다.¹⁰⁻¹¹⁾ 또한, Gawaz²²⁾ 등은 PCI를 한 AMI(acute myocardial infarction)환자에서 혈소판의 반응성이 현저히 증가한다고 하였으며, Park²³⁾ 등은 sirolimus-eluting stent나 paclitaxel-eluting stent를 삽입한 AMI 환자에서 1차적인 스텐트 삽입이 acute나 subacute in-stent thrombosis 발생의 중요한 위험 요소라고 하였다. 따라서, 약물용출 스텐트를 삽입한 환자에 더 강력한 항혈소판제제의 추가의 필요성이 대두되었다.

Cilostazol은 phosphoesterase를 선택적으로 저해하여 혈소판내 cyclic AMP의 농도 증가로 혈소판 응집을 억제시키는 기전을 가진 경구 항혈소판제제이다. 최근에 clopidogrel과

Table 8. Clinical outcomes in subgroup analysis by BMI

Outcomes	BMI=25이상(n=134)				BMI=25미만(n=117)				
	Dual group (n=87)		Triple group (n=47)		Dual group (n=67)		Triple group (n=50)		p-value
12-month>					0.57				
Cardiac Death	3	(3.5)	2	(4.3)	2	(3.0)	2	(4.0)	
Non-cardiac Death	2	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	
MI	2	(2.3)	1	(2.1)	1	(1.5)	1	(2.0)	0.83
TLR	2	(2.3)	3	(6.4)	5	(7.5)	2	(4.0)	0.43
TVR	4	(4.6)	4	(8.5)	0	(0.0)	2	(4.0)	0.10
Major adverse cardiac event	8	(9.2)	6	(12.8)	8	(11.9)	4	(8.0)	0.49
24-month>					0.57				0.31
Cardiac Death	3	(3.5)	2	(4.3)	2	(3.0)	2	(4.0)	
Non-cardiac Death	2	(2.3)	0	(0.0)	3	(4.5)	0	(0.0)	
MI	2	(2.3)	1	(2.1)	2	(3.0)	1	(2.0)	0.74
TLR	2	(2.3)	4	(8.5)	5	(7.5)	3	(6.0)	0.76
TVR	4	(4.6)	4	(8.5)	1	(1.5)	2	(4.0)	0.40
Major adverse cardiac event	8	(9.2)	7	(14.9)	11	(16.4)	5	(10.0)	0.32
Stent thrombosis (합계)	2	(2.3)	2	(4.3)	2	(3.0)	2	(4.0)	0.77
Acute	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subacute	1	(1.2)	2	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.0)	0.25
Late	1	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Very late	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	1	(2.0)	0.74

MI: myocardial infarction, TLR: target lesion revascularization, TVR: target vessel revascularization

다른 작용기전을 가진 항혈소판 제제인 cilostazol을 투여한 연구 결과들이 보고되고 있다. Cilostazol을 clopidogrel과 비교한 연구에서 스텐트 삽입 후 이들 약물을 1개월간 투여했을 때 stent thrombosis 등의 심장 사건 발생률, 출혈 발생률, 약물 중단 빈도 등에서 유사한 효과를 가진다고 보고한 바 있으며, ticlopidine과 비교한 연구에서 cilostazol이 ticlopidine과 유사한 항혈소판 효과를 가지며, 안전성도 비슷하다고 보고하였다.²⁴⁾ Lee²⁵⁾ 등은 2제 병합요법과 cilostazol을 추가한 3제 병합 요법을 비교한 연구에서 9개월 동안 추적 조사 시 3제 병합 요법이 TLR과 주요 심장사건 발생률(Dual vs. Triple, 7.6% vs. 2.8%, $p=0.016$)을 현저하게 낮추는 것으로 보고하였다.

본 연구는 선행 연구와 유사하게 약물 용출 스텐트를 삽입한 환자를 대상으로 2제 병합 요법(aspirin-clopidogrel)과 3제 병합 요법(cilostazol-aspirin-clopidogrel)의 임상적 효과를 비교 하였으며, 24개월 동안 추적 조사하여 장기 심장사건 발생률을 비교 연구하는 점에 의미를 두고자 하였다. 1차 평가 지표에서 3제 병합 요법은 2제 병합 요법에 비해 24개월 시점의 주요 심장사건 발생률 및 사망률, MI 발생률, TLR,

TVR 모두 통계적으로 유의하게 감소시키지 못했다. 비록 용어의 정의나 대상 환자에 차이가 있기는 하지만, 이 결과는 3제 병합 요법이 2제 병합 요법에 비해 주요 심장사건의 총 발생률을 의미 있게 감소시키는 것으로 보고한 Chen 등²⁶⁾의 선행 연구나 Lee²⁵⁾, Park²⁷⁾의 연구 결과와는 차이가 있다. 그러나, Kim 등²⁸⁾의 연구에서는 본 연구 결과와 유사하게 3제 요법이 주요 심장 사건 발생률을 유의하게 감소시키지 못했다고 보고하였다. 이러한 연구 결과들의 차이는 각 연구의 대상 환자의 약물 용출 스텐트 삽입의 적응증의 차이에 따른 것으로 추측되어 본 연구에서 진단명(AMI, angina로 구분)에 따른 subgroup analysis를 시행하였으나, 두 군 간의 유의한 차이는 나타나지 않았다.

또한, Chen 등은 동일한 연구에서 TLR의 개선은 보지 못하였고, Lee 등과 Park 등은 동일 연구에서 TLR이 유의하게 개선되는 것으로 보고하였는데, 본 연구에서 통계적으로 유의하지는 않았으며, 오히려 수치 상 3제 병합 요법에서 TLR이 높게 나타났는데 이는 본 연구의 환자 특성 상 Triple군에서 당뇨 환자가 유의하게 더 많았으므로 이로 인한 영향 때문인 것으로 추정된다.

Table 9. Clinical outcomes in subgroup analysis by indication

Outcomes	AMI(n=118)				angina(n=133)					
	Dual group (n=73)		Triple group (n=45)		Dual group (n=81)		Triple group (n=52)		p-value	
12-month >										0.45
Cardiac Death	3	(4.1)	3	(6.7)	2	(2.5)	1	(1.9)		
Non-cardiac Death	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)		
MI	2	(2.7)	1	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.9)	0.75	
TLR	2	(2.7)	2	(4.4)	5	(6.2)	3	(5.8)	0.92	
TVR	3	(4.1)	3	(6.7)	1	(1.2)	3	(5.8)	0.14	
Major adverse cardiac event	7	(9.6)	6	(13.3)	9	(11.1)	4	(7.7)	0.52	
24-month>									0.45	0.36
Cardiac Death	3	(4.1)	3	(6.7)	2	(2.5)	1	(1.9)		
Non-cardiac Death	2	(2.7)	0	(0.0)	3	(3.7)	0	(0.0)		
MI	3	(4.1)	1	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.9)	0.75	
TLR	2	(2.7)	2	(4.4)	5	(6.2)	5	(9.6)	0.46	
TVR	4	(5.5)	3	(6.7)	1	(1.2)	3	(5.8)	0.14	
Major adverse cardiac event	8	(11.0)	6	(13.3)	11	(13.6)	6	(11.5)	0.73	
Stent thrombosis (합계)	4	(5.5)	4	(8.9)	0	(0.0)	0	(0.0)		
Acute	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		
Subacute	1	(1.4)	3	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)		
Late	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		
Very late	2	(2.7)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)		

MI: myocardial infarction, TLR: target lesion revascularization, TVR: target vessel revascularization

Table 10. Adverse drug effects

Variables	Dual group (n=154)		Triple group (n=97)		p-value
Major Bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	
Minor Bleeding					
UGI bleeding	1	(0.7)	2	(2.1)	0.32
easy bruise	7	(4.6)	3	(3.1)	0.57
epistaxis	5	(3.3)	1	(1.0)	0.26
Side effects					
Thrombocytopenia	0	(0.0)	1	(1.0)	0.21
Neutropenia	0	(0.0)	0	(0.0)	
Hepatic dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	

Lee 등은 당뇨 환자를 대상으로 한 연구에서¹⁹⁾ 3제 병합 요법이 약물용출 스텐트 삽입 후 재협착 및 TLR을 유의 있게 감소시켰다고 보고하였다. 또한, Chen 등²⁶⁾의 당뇨 환자를 대상으로 한 subgroup analysis의 결과에서 주요 심장 사건 총 발생률을 현저히 감소시켰다고 보고하였다. 본 연구

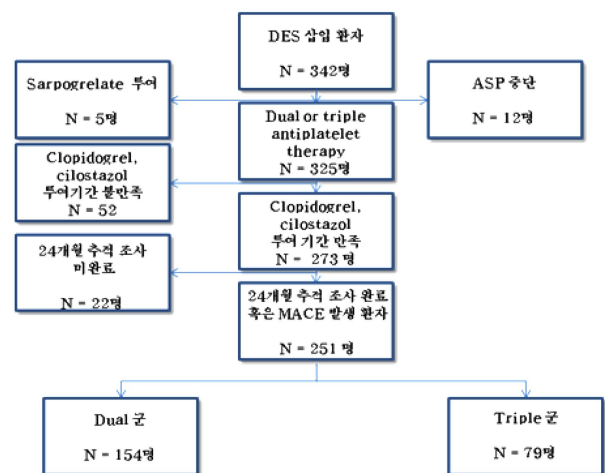


Fig. 1. Study design.

에서는 당뇨환자 subgroup analysis에서 주요 심장 사건 총 발생률이 Dual군에서는 18.9%, Triple군에서는 13.2%로 약 5.7% 정도 감소되었으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 이는 두 군 간에 유의한 차이를 나타내기 위해 $\alpha = 5\%$,

$\beta = 80\%$ 일 때 각 군당 649명 이상의 환자수가 필요하나, 본 연구에서 대상 환자수가 이에 못 미쳤으므로 통계적 유의성은 보여주지 못하였으나, 당뇨병환자에서 3제 병합 요법이 임상적으로 주요 심장 사건 발생률을 감소시킬 것이라는 가능성을 보여주었다.

또한, Lee S등의 연구에서 subgroup analysis 결과, 여성에서 3제 병합 요법 투여가 주요 심장 사건 총 발생률 감소에 더 이점이 있었다고 보고하였으나, 본 연구에서는 성별, 나이에 대한 subgroup analysis에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

Cilostazol을 clopidogrel과 aspirin과 병용 시 출혈성 위험이 증가한다.²⁹⁾ 그러나, 본 연구에서는 두 군 간에 유의한 차이가 나지 않았다.

본 연구의 한계점은 선행 연구들과는 달리 후향적인 연구이므로 일정 연구 기간을 선정하여 대상이 되는 환자의 의무기록을 검토하는 방식으로 이루어졌으므로 환자들을 무작위로 추출하는 것이 불가능하여 환자의 특성을 잘 통제할 수 없었으며 그 결과가 모집단을 잘 대표했다고 보기 어렵고, 환자들의 복약순응도를 확인하지 못하여 실제 약물 복용 여부를 잘 반영하지 못하였다는 것과, 대상 환자수가 적어 스텐트 삽입술 후 1-2% 미만으로 발생하는 stent thrombosis가 임상적 평가 지표로 통계적으로 유의성 있는 결과를 도출하기 위해서는 각 군당 8297명의 환자가 필요하였다는 것이다. 또한, 항혈소판제제의 사용 기간을 통제할 수 없었으므로, 단기간 사용으로 인한 탈락율이 높았다는 점을 들 수 있다. 더욱이, Triple 군의 환자에서 당뇨병 환자가 더 많았으므로, Dual군에 비해 더 자주 follow-up하여 심장 사건의 발견이 증가하였을 가능성을 배제할 수 없다. 따라서, 3제 병합 요법이 선행 연구와는 달리 약물 용출 스텐트 삽입 후 TLR 및 주요 심장 사건 발생률을 의미 있게 감소시키지 못하였다.

그러나, 기존의 연구들에서도 TLR 혹은 주요 심장 사건 발생에 유의한 차이가 없음을 보고하거나, 두 가지 모두에서 의미 있는 차이를 발견하지 못한 보고가 있으므로, 향후, cilostazol의 장기간 투여가 약물 용출 스텐트를 삽입한 환자의 예후에 어떤 영향을 미치는지 잘 디자인된 대규모의 전향적 연구가 더 많이 이루어져야 할 것으로 사료된다. 특히, cilostazol의 투여 기간에 따른 임상효과에 대한 결과들이 많이 보고되어 적절한 투여 기간이 권고되어야 할 것이다.

결 론

약물 용출 스텐트 삽입 후, 항혈소판제제 3제 병합 요법의 투여는 2제 병합 요법에 비하여 12개월, 24개월 사망, MI 발생률, TLR, TVR, 주요 심장 사건 총 발생률 및 스텐트 혈전증의 발생률을 유의하게 감소시키지 못하였으며, 출혈성 부작용을 포함하여 전체 부작용 발생률에서도 두 군 간의

유의한 차이가 없었다. 또한, 당뇨병 환자, 여성 환자의 subgroup analysis에서도 유의한 차이를 나타내지 않았다. 따라서, 항혈소판제제 3제 병합 요법과 2제 병합 요법은 임상적 효과에 차이가 없다.

참고문헌

1. Rosamond W, Flegal K, Furie K, *et al.*, Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008; 117: e25-e146.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, *et al.*, Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2010 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: e46-e215.
3. 통계청. 사망원인통계 결과. 2009.
4. 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.
5. Fischman D, 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.
6. Stettler C, Wandel S, Allemann S, *et al.*, Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-48.
7. Grines CL BR, Casey DE JR, Gardner TJ, *et al.*, Prevention of premature discontinuation of Dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813-818.
8. Stone GW ES, Colombo A, Dawkins KD, *et al.*, Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation* 2007; 115: 2842-2847.
9. Kushner F, Hand M, Smith JR S, *et al.*, 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology

- Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2205-2241.
10. Snoep JD HM, Eikenboom JC, van der Bom JG, *et al.*, Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154: 221-231.
 11. Lev EI PR, Maresh KJ, Guthikonda S, *et al.*, Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of Dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 27-33.
 12. Chen WH, Chenq X, Lee PY, *et al.*, Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120: 631-635.
 13. Kim JY Yoon JH. Aspirin and clopidogrel resistance in drug eluting stent era. *Korean Circ J* 2007; 37: 135-147.
 14. Douglas Jr J, Holmes Jr D, Kereiakes D, *et al.*, Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005; 112: 2826-2832.
 15. Lee S, Park S, Hong M, *et al.*, Comparison of cilostazol and clopidogrel after successful coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005; 95: 859-862.
 16. Kim J, Lee K, Shin M, *et al.*, Cilostazol could ameliorate platelet responsiveness to clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circulation J* 2007; 71: 1867-1872.
 17. Tsuchikane E, Fukuhara A, Kobayashi T, *et al.*, Impact of cilostazol on restenosis after percutaneous coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1999; 100: 21-26.
 18. Lee S, Park S, Hong M, *et al.*, Triple Versus Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: Impact on Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1833-1837.
 19. Lee S, Park S, Kim Y, *et al.*, Drug-Eluting Stenting Followed by Cilostazol Treatment Reduces Late Restenosis in Patients With Diabetes Mellitus: The DECLARE-DIABETES Trial (A Randomized Comparison of Triple Antiplatelet Therapy With Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Diabetic Patients). *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1181-1187.
 20. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, *et al.*, A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 989-997.
 21. Chesebro J, Knatterud G, Roberts R, *et al.*, Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-54
 22. Gawaz M, Neumann F, Ott I, *et al.*, Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Circulation* 1996; 93: 229-237.
 23. Park D, Park S, Park K, *et al.*, Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2006; 98: 352-6.
 24. Park S, Lee C, Kim H, *et al.*, Comparison of cilostazol versus ticlopidine therapy after stent implantation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 511-4.
 25. Lee S, Park S, Kim Y, *et al.*, Comparison of Triple versus Dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation (from the DECLARE-Long trial). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1103-8.
 26. Chen K, Rha S, Li Y, *et al.*, Triple versus Dual antiplatelet therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2009; 119: 3207-3214.
 27. Park K-H, Jeong MH, Lee MG, *et al.*, Efficacy of Triple Anti-Platelet Therapy Including Cilostazol in Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Drug-Eluting Stent Implantation. *Korean Circ J* 2009; 39: 190-7.
 28. 금동성, 김무현, 백정환, *et al.*, 약물용출 스텐트 삽입 후 추가적 Cilostazol 투여의 임상적 효과. *Korean Circ J* 2009; 39: 21-5.
 29. Micromedex®1.0 (Healthcare Series). www.thomsonhc.com.