Original Articles Korean Circulation J 2000;30(12):1494-1500

관상동맥내 스텐트 삽입후 재협착에 미치는 Cilostazol의 효과

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실
추윤호 · 박성욱 · 이철환 · 홍명기 · 김재중 · 김현숙 · 조성태
이경석 · 남기병 · 최기준 · 송재관 · 김유호 · 박종훈 · 박승정

Effects of Cilostazol Treatment on Angiographic Restenosis after Coronary Stent Placement

Yun-Ho Chu, MD, Seong-Wook Park, MD, Cheol Whan Lee, MD, Myeong-Ki Hong, MD, Jae-Joong Kim, MD, Hyun-Sook Kim, MD, Seong-Tae Cho, MD, Kyeong-Suk Lee, MD, Gi-Byoung Nam, MD, Kee-Joon Choi, MD, Jae-Kwan Song, MD, You-Ho Kim, MD, Chong-Hun Park, MD and Seung-Jung Park, MD

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Cilostazol is a potent antiplatelet agent with antiproliferative properties. Few data are available about the effect of cilostazol on post-stenting restenosis. The aim of this study was to evaluate the impact of cilostazol on post-stenting restenosis. **Materials and Method** : Four hundred and nine patients (494 lesions) scheduled for elective stenting were randomized to receive aspirin plus ticlopidine (group A, n=201, 240 lesions) or aspirin plus cilostazol (group B, n=208, 254 lesions), starting 2 days before stenting. Ticlopidine was given for 1 month and cilostazol for 6 months. Follow-up angiography was performed at 6 months, and clinical evaluation at regular intervals. **Results** : Baseline characteristics were similar between the two groups. Procedural success rate was 99.6% in group A and 100% in group B. There were no cases of stent thrombosis after stenting. Angiographic follow-up was performed in 380 of the 494 eligible lesions and angiographic restenosis rate was 27% in group A, and 22.9% in group B (p=NS). However, diffuse type in-stent restenosis was more common in group A than in group B (54.2% vs 26.8%, respectively, $p<0.05$). In diabetic patients, angiographic restenosis rate was 50% in group A and 21.7% in group B ($p<0.05$). Clinical events during the follow-up did not differ between the two groups. **Conclusion** : The combination therapy with aspirin plus cilostazol seems to be an effective antithrombotic regimen with comparable results to aspirin plus ticlopidine, but it does not reduce the overall angiographic restenosis rate after elective coronary stenting. **(Korean Circulation J 2000;30(12):1495-1500)**

KEY WORDS : Cilostazol · Ticlopidine · Stent · Restenosis.

서 론

관상동맥 협착병변에 대한 일차적인 치료로 스텐트를 이용한 중재시술이 지속적으로 증가하고 있으나 시술후 발생하는 스텐트내 재협착(In-Stent Restenosis ; 이하 ISR)은 이러한 중재시술의 장기적인 효과를

논문접수일 : 2000년 7월 10일
심사완료일 : 2001년 1월 15일
교신저자 : 박승정, 138-736 서울 송파구 풍납동 388-1 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실
전화 : (02) 2224-3152 · 전송 : (02) 486-5918 E-mail : sjpark@www.amc.seoul.kr

제한하는 문제중의 하나로 남아있다. 신생내막증식은 ISR를 야기하는 중요한 기전으로 알려져 있고[1-3] 따라서 스텐트내 신생내막조직의 성장을 억제함으로써 ISR를 줄이고자 하는 여러 임상연구가 시도되었지만 성공적인 결과가 보고된 예는 많지 않다.

Cilostazol은 phosphodiesterase type III를 선택적으로 억제하여 세포내 cAMP농도를 증가시킴으로써 혈소판 응집을 억제하고 혈관 평활근세포를 이완시켜 혈관을 확장시킨다. 임상연구나 실험을 통하여 cilostazol의 혈소판 억제능은 아스피린, ticlopidine, dipyridamole보다 강력하다고 알려져 있을뿐만 아니라[4-11] cilostazol은 배양된 혈관 평활근세포의 증식을 억제하는 효과를 가지고 있다.[12][13] 최근 관상동맥 풍선성형술후 cilostazol 단독투여가 아스피린 단독투여에 비해 ISR와 표적혈관재건술(Target Lesion Revascularization ; 이하 TLR)율을 유의하게 감소시켰다는 보고가 있었으나[14] 관상동맥 스텐트 시술 후 임상결과나 관상동맥 조영의 결과에 cilostazol이 어떤 영향을 미치는 가에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 이에 저자들은 cilostazol이 스텐트내 신생내막증식을 억제하여 ISR를 줄일 것이라 가정하고 스텐트 시술이 계획된 환자에서 아스피린과 cilostazol의 병합요법이 현재 대표적으로 사용되는 항혈소판 요법인 아스피린과 ticlopidine의 병합요법에 비해 ISR의 빈도를 감소시키는지 여부에 대해 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

대상환자

1997년 1월에서 1998년 10월까지 본원에서 스텐트 시술이 계획된 409명의 연속된 환자(494 병변)를 대상으로 하였다. 모든 대상 환자들은 전형적인 관상동맥 질환의 증상이 있거나 비관혈적 검사상 심근허혈이 증명되었으며 혈관조영술상 하나이상의 심외막 관상동맥에 의미있는 협착이 있고 병변의 길이가 25 mm 미만인 경우로 하였다. 항혈소판제의 사용이 금기이거나, 보호되지않은 좌주간동맥의 협착, 석회화 또는 굴곡이 심한 관상동맥 병변, 관상동맥 우회 수술을 받은 환자, 급성심근경색에 대한 일차적인 스텐트 시술, 추적 관찰이 불가능 할 것으로 생각되는 환자, 출혈성 소인, 혈소판 감소증(150,000/mm^3미만), 심한 간 또는 신장 질환(serum creatinine>2 mg/dl)등이 있는 경우는 본 연구에서 제외하였다. 진단적 관상동맥 조영술은 스텐트 시술 2일전에 시행되었다.

무작위 배정과 항혈소판제

대상 환자들은 무작위 배정(computer-generated randomization lists)에 의해 ticlopidine군(aspirin과 ticlopidine 병합요법), 또는 cilostazol군(aspirin과 cilostazol 병합요법)으로 나뉘었다. Aspirin(200 mg 하루 한번)과 ticlopidine(250 mg 하루 두번), 또는 cilostazol(100 mg 하루 두번)은 스텐트 시술 2일전에 투약을 시작하였고 모든 환자들은 시술후 아스피린은 영구히, ticlopidine은 4주간, cilostazol은 6개월간 복용하였다. 항 혈소판제의 투여는 open label이었다. 시술 전 환자에게 시술목적, 시술방법, 합병증 등을 설명하고 시술에 대한 동의서를 받았으며, study protocol은 서울 중앙병원 임상연구소의 윤리위원회에 의해 승인되었다.

스텐트 시술

CrossFlex(Cordis a Johnson & Johnson Corp, Miami, USA ; n=107), GFX(Arterial Vascular Engineering Inc, Santa Rosa, USA ; n=207), 그리고 NIR(Boston Scientific Corporation, Boston, USA ; n=180) 3종류의 스텐트가 사용되었다. 참조혈관의 크기보다 작은 풍선도자를 이용하여 고식적인 풍선확장법으로 병변을 미리 확장한 후 delivery system을 이용하여 스텐트를 병변부위에 nominal inflation pressure (GFX 스텐트, 9 atm), 또는 high pressure(CrossFlex와 NIR 스텐트, ≥12 atm)로 삽입하였고 필요한 경우 부가적인 고압력 풍선 확장술을 실시하였다. 시술동안 환자들은 activated clotting time이 250초이상 되도록 헤파린을 투여 받았다.

관상동맥 조영 결과 분석

환자의 치료 약제를 모르는 두명의 시술자가 혈관조영 결과를 분석하였다. 스텐트 시술 전후, 그리고 시술 6개월후의 표적혈관내경의 협착정도, 참조혈관내경, 최소혈관내경을 병변의 협착이 가장 심하게 보이는 각도에서 정량적 system(ANCOR V2.0, Siemens, Germany)을 이용하여 측정하였다. 측정은 관상동맥내로

니트로글리세린을 투여한후 이완기에 이루어졌으며 유도도자의 직경을 기준으로 하였다.

임상적 추적

모든 환자들은 시술후 1개월, 3개월, 6개월, 그 이후로는 4개월마다 외래를 방문하도록 하였다. 일반적인 추적 관상동맥 조영술은 시술 6개월째 실시하였으며 협심증 증상이 재발한 경우에는 6개월 이전에 시행되었다.

End points

일차적인 연구 종료시점은 6개월 추적 관상동맥 조영술에서의 ISR, 즉 스텐트를 시술받은 관상동맥 내경이 50%이상 좁아진 경우로 하였다. 이차적인 연구 종료시점은 추적기간 동안 중요 심장사건(사망, 심근경색 또는 TLR)으로 하였다. 시술 성공은 표적 혈관의 병변부위에 30% 미만의 잔여협착만이 있도록 스텐트를 삽입하고, 입원기간동안 사망이나 Q파 심근경색 또는 응급 관상동맥 우회술이나 재 관상동맥 중재술이 필요하지 않은 경우로 정의 하였다. 급성 스텐트 혈전은 스텐트 시술 24시간내, 아급성 스텐트 혈전은 시술 24시간에서 4주이내 혈전으로 인한 폐쇄로 정의 하였다.

통계분석

Ticlopidine군과 cilostazol군간의 6개월 추적 관상동맥 조영술에서의 ISR율이 10%이상 차이가 나는 경우 90%의 power와 5%의 유의 수준에서 322명의 환자가 필요하며, 추적 관상동맥 조영술 실시 누락율이 약 20%로 계산하여 409명의 환자가 필요하였다. 통계적 분석은 intention-to-treat원칙에 의해 실시되었으며 통계처리는 unpaired *t* test와 chi-square test로 하였다. p값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의 하다고 하였다.

결 과

전체 409명의 환자(494병변)를 진단적 관상동맥 조영술후 무작위로 ticlopidine군(201명, 240병변)과 cilostazol군(208명, 254병변)으로 나누었다. 시술 성공률은 각각 99.6%, 100%이었다.

시술전 임상양상

시술전 임상양상은 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). Ticlopidine군의 83명(41%)와 cilostazol군의 79명(38%)는 다혈관 질환이었다(p=NS). 반 이상의 병변(ticlopidine군의 59.8%, cilostazol군의 58.6%, p=NS)이 AHA/ACC분류로 B_2 또는 C형 병변이었으며 다혈관 스텐트 시술은162명의 환자(ticlopidine군의 83명, cilostazol군의 79명, p=NS)에서 시행되었다. 사용된 스텐트 종류는 두 군간에 차이가 없었다(Table 2).

Table 1. Baseline clinical characteristics

	Ticlopidine (n=201)	Cilostazol (n=208)
Age, year	59.1± 9.4	59.2±9.1
Male/female	151/50	148/60
Clinical diagnosis-no. (%)		
Unstable angina	130 (65)	142 (68.3)
Stable angina	34 (17)	45 (21.6)
AMI	37 (18)	21 (10.1)
Risk factor-no. (%)		
Diabetes mellitus	31 (15.4)	34 (16.3)
Hypercholesterolemia (>200 mg/dl)	55 (27.4)	60 (28.8)
Hypertension	56 (27.9)	75 (36.1)
Smoking	79 (39)	103 (49.5)
Multivessel stenting-no. (%)	83 (41)	79 (38)
Left ventricular ejection fraction (%)	58.8±11.1	60.6±9.3

No differences between the two groups

초기 임상결과(시술후 처음 30일)

스텐트 시술후 비Q파 심근경색은 ticlopidine군에서 10%, cilostazol군은 7%에서 발생하였다(p=NS). 시술 30일 내에 사망, 스텐트 혈전, Q파 심근경색, 또는 재 관상동맥 중재술이 필요하였던 경우는 없었으나(Table 3) ticlopidine군의 한 예에서 스텐트 시술후 15일째 뇌출혈이 발생하였다.

장기 임상 결과 및 추적 관상동맥 조영술

추적 관상동맥 조영술은 전체 494병변중 380병변(77%)에서 실시되었으며(두군 모두 77%), 나머지 추적 조영술을 거부한 환자들에서 심근허혈로 인한 증상은 없었다. 6개월째 실시한 관상동맥 조영술상 스텐트가 삽입된 병변의 최소내경은 cilostazol군(2.12±0.87 mm)이 ticlopidine군(1.93±0.87 mm)보다 의미 있게 컸으나(p<0.05), 협착 정도(Percent diameter stenosis)

Table 2. Angiographic characteristics

	Ticlopidine (n=240 lesions)	Cilostazol (n=254 lesions)
Artery stented-no. (%)		
LAD	142 (59)	142 (56)
LCX	34 (14)	38 (15)
RCA	64 (27)	74 (29)
Modified AHA/ACC type-no. (%)		
A	38 (16)	48 (19)
B1	57 (24)	57 (22)
B2	71 (29)	76 (30)
C	74 (31)	73 (29)
Infarct-related artery-no. (%)	16 (6.6)	13 (5.1)
Small vessels (< 3.0 mm)-no. (%)	60 (25)	63 (24.8)
Stent types-no. (%)		
CrossFlex	55 (22.9)	52 (20.5)
GFX	102 (42.5)	105 (41.3)
NIR	83 (34.6)	97 (38.2)
Long stent (> 20 mm)-no. (%)	47 (19.6)	58 (22.8)
Balloon artery ratio	1.14± 0.15	1.12± 0.12
Maximum inflation pressure (atm)	13.2 ± 3.14	13.3 ± 3.13
Lesion length (mm)	15.71± 3.96	15.97± 4.16
Reference artery size (mm)	3.24± 0.51	3.31± 0.51
Lesion MLD (mm)		
Baseline	0.67± 0.44	1.93± 0.87
Final	3.24± 0.55	3.25± 0.49
Follow-up	1.92± 0.87	2.12± 0.87*
Diameter stenosis (%)		
Baseline	79.4 ±13.4	78.4±13.0
Final	- 0.43±11.46	1.28± 9.94
Follow-up	41.0 ±25.2	36.3 ±25.0
Acute gain, mm	2.58± 0.60	2.53± 0.56
Late loss, mm	1.30± 0.80	1.14± 0.77*
Loss index	0.52± 0.33	0.46± 0.32
Angiographic restenosis	27.0%	22.9%
Types of ISR		
Focal type	45.8%	73.2%*
Diffuse type	54.2%	26.8%*
Length of ISR lesions, mm	13.8 ±11.7	9.0 ± 5.4 *

LAD : left anterior descending artery, LCX : left circumflex artery, RCA : right coronary artery, MLD : minimal lumen diameter, loss index=late loss/acute gain, ISR : instent restenosis. * : $p<0.05$

는 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으며(ticlopidine군 41.0±25.2%, cilostazol군 36.3±25.0%, p=NS), 소실 지표(loss index) 또한 차이를 보이지 않았다(ticlopidine군 0.52±0.33, cilostazol군 0.46±0.32, p=NS)(Table 2 and Fig. 1). ISR율은 ticlopidine군이 27%, cilostazol군이 22.9%(p=NS)이었으며 스텐트 종류에 따른 차이는 보이지 않았다. 그러나 두 군간에 재협착의 양상은 차이를 보였는데 국소적인 재협착(ISR 병변의 길이가 10 mm 미만)이 ticlopidine군이 45.8%로, cilostazol군의 73.2%(p<0.05)에 비해 의미있게 적어, 아스피린과 ticlopidine 병합요법을 사용하였던 군에서 미만성(diffuse) 재협착이 의미있게 더 많았다. ISR 병변의 길이도 ticlopidine군이 13.8±11.7 mm로 cilostazol군의 9.0±5.4 mm에 비해 의미있게 길었다(p<0.05). 당뇨환자에서의 ISR율은 ticlopidine군 50%(14/28), cilostazol군 21.7%(5/23)로 아스피린과 cilo-

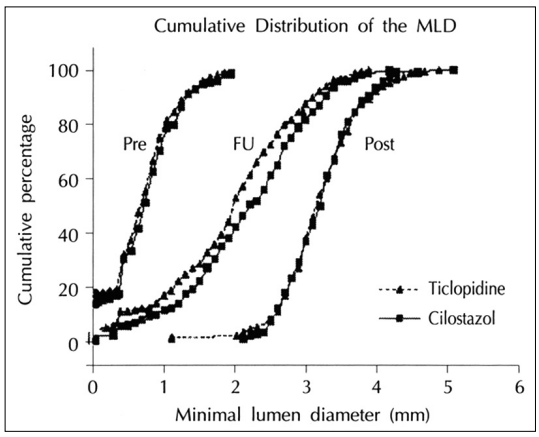

Fig. 1. Comparison of the cumulative distribution of the minimal lumen diameter for ticlopidine group and cilostazol group before (Pre), immediately after coronary stenting (Post) and at follow-up (FU). As shown, the minimal lumen diameter at 6-months follow-up is greater in cilostazol group than in ticlopidine group ($p<0.05$).

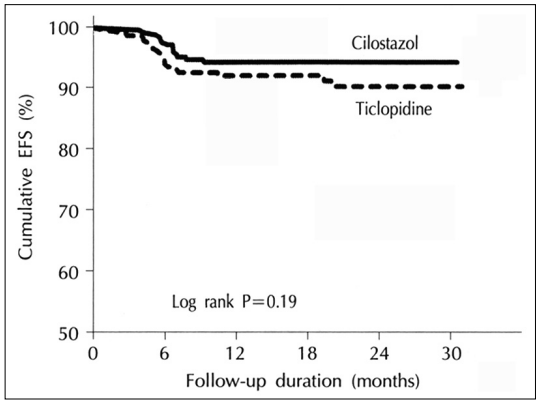

Fig. 2. Event-free survival rate (EFS) was 89.5±2.5% in ticlopidine group and 93.6±1.7% in cilostazol group at the end of the follow-up (p=NS).

stazol을 사용한 군에서 의미있게 적었다(p<0.05). ISR에 관여하는 독립 인자는 스텐트 시술직후의 최소 혈관 내경(OR 0.46, 95% CI 0.28 0.75, p<0.01)과 당뇨(OR 1.98, 95% CI 1.06 3.68, p<0.05)이었다. TLR 율은 ticlopidine군 5.4%, cilostazol군 4.3%이었다(p=NS).

평균 17.2±6.3개월동안의 임상 추적기간동안 두 군간에 사망, 심근경색, TLR을 포함한 중요 심장사건의 빈도에는 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2 and Table 3). 전체 사망 8명의 환자중 ticlopidine군에서 6명(4명은 심인성, 2명은 비심인성), cilostazol군에서

Table 3. Clinical outcomes in the hospital and during the follow-up

Clinical Events	Ticlopidine (n=201)	Cilostazol (n=208)
In-hospital no. (%)		
Death	0 (0)	0 (0)
Non-Q myocardial infarction	20 (10)	15 (7)
Emergency bypass surgery	0 (0)	0 (0)
During follow-up (months)	17.8±6.8	16.8±5.8
Death no. (%)	6 (3)	2 (1)
Cardiac	4 (2)	2 (1)
Noncardiac	2 (1)	0 (0)
Nonfatal myocardial infarction	1 (0.5%)	0 (0%)
Target vessel revascularization	13 (5.4%)	11 (4.3%)

No differences between the two groups

2명(모두 심인성)이 사망하였다.

약물 복용의 조기 중단

투약을 조기 중단해야하는 부작용의 빈도는 ticlopidine군이 3.5%, cilostazol군에서 3.2%로 의미있는 차이는 없었다(p=NS). 그 부작용으로는 뇌출혈(ticlopidine군의 1명), 백혈구 감소증(ticlopidine군의 2명), 피부 발진(cilostazol군의 5명), 심한 소화기 장애(ticlopidine군의 5명, cilostazol군의 8명), 그리고 간독성 등(aminotransferase>100 U/L ; ticlopidine군의 1명)이었다. Ticlopidine군의 1명은 심한 백혈구 감소증(white blood cell<1,000/mm^3)으로 재입원하여야 하였고 granulocyte colony stimulating factor를 투여받았다. Cilostazol군에서 심한 혈액학적 부작용은 일어나지 않았다.

고 찰

이상의 결과는 아스피린과 cilostazol 병합요법이 1) 안전하고 아스피린과 ticlopidine 병합요법에 견줄만한 효과적인 항 혈소판 효과를 보여주었고, 2) 계획된 스텐트 시술후 ISR를 의미있게 낮추지는 않으나 3) ISR의 양상이 ticlopidine군에 비해 좀더 국소적이며 병변의 길이가 짧았다. 이는 cilostazol이 ticlopidine을 대신하여 효과적으로 사용될 수 있으나 스텐트 시술후 관상동맥 조영술상의 재협착율을 의미있게 감소시키지는 못한다는 사실을 보여 주었다.

Cilostazol의 항 증식 효과 Cilostazol은 최근에 소개

된 항 혈소판 제제로 ticlopidine에 비해 적은 부작용을 보이며 작용시간이 빠른 이점이 있다.[4-11] Cilostazol은 혈소판의 phosphodiesterase type III를 선택적으로 억제하여 세포내 cAMP농도를 증가시켜 유리 칼슘을 칼슘으로 저장, 과립화함으로써 혈소판 응집 억제작용을 나타낸다. Cilostazol은 이러한 항혈소판 작용뿐만 아니라 혈관내 평활근세포에 작용하여 강력한 혈관이완 효과를 나타내며 동물실험에서 평활근세포의 증식을 억제하는 것으로 보고된 바 있다.[12)13)] Cilostazol은 또한 혈관손상후 내피세포의 재생을 가속화하여 혈관중재술후의 신생내막증식을 감소시킨다고 보고 되었고,[15)] 동물 실험과 적은 수의 환자를 대상으로 한 임상연구에서 풍선확장술이나 스텐트 시술후 재협착을 감소시킨다는 보고가 있었다.[16)17)] 최근 Tsuchikane 등은 성공적인 관상동맥 풍선확장술후 cilostazol 단독 투여군이 아스피린 단독 투여군에 비해 ISR과 TLR의 빈도가 유의하게 감소하였다고 보고하였다.[14)]

본 연구에서는 계획된 스텐트 시술후 아스피린과 cilostazol 병합투여가 아스피린과 ticlopidine 투여에 비해 재협착율을 의미있게 저하시키는 효과를 보여주지 못하였는데, 이는 아마도 관상동맥 풍선확장술후 재협착을 줄이는데 효과적이었던 cilostazol의 용량이 스텐트 시술후 급속도로 진행하는 신생내막증식을 억제하기에는 충분치 못한 용량이었을 것으로 추정된다. 그렇지만 cilostazol투여 군에서 ticlopidine투여 군보다 추적 조영술상 late loss는 의미있게 적었고 최소혈관내경도 의미있게 컸다. 또한 재협착의 양상이 ticlopidine투여군에 비하여 유의하게 국소적이었고, 당뇨환자에서의 ISR율은 의미있게 적었다. 이러한 결과는 cilostazol이 신생내막과증식을 보이는 일부 환자군에서는 ISR를 줄일수 있고 ISR의 양상을 좀더 유리하게 할수 있음을 보여준다. ISR는 다양한 양상으로 나타나는데 그 자체가 중요한 예후정보를 제공하는 것으로 알려져 있다.[18)] 본 연구에서는 cilostazol사용으로 ISR의 형태학적 양상의 변형이 가능함을 제시하였으나 이러한 효과를 확실히 규명하기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각되어 진다. 현재까지 ISR을 막기위한 몇 가지 약물치료가 시도되어 왔으나 분명한 효과를 보이지는 못하였고 본 연구에서도 cilostazol의 이론적인 효과와 훌륭한 실험 결과에도 불구하고 재협착을 감소시키는 데에는 만족할 만한 결과를 보여주지는 못하였다.

■약물 부작용

스텐트 혈전은 초창기 스텐트 시술 경험에서 중요한 관심사이었고 과거 여러 연구를 통하여 깊이 논의되었다. 아스피린과 ticlopidine의 병합 요법은 스텐트 시술후 심사건과 혈관 합병증의 빈도를 상당히 감소시킨다는 사실이 보고된후 보편적인 항 혈전제제로 사용되고 있으나[19-21)] ticlopidine이 항혈소판 억제 작용을 나타내기까지는 시간이 많이 걸리고 백혈구 감소증이라는 심각한 부작용을 야기하는 제한점을 가지고 있다. 반면에 cilostazol은 강력한 항 혈소판 제제이면서 작용시간이 빠르고 부작용이 적은 약제로 알려졌다.[22)] 본 연구에서는 아스피린과 cilostazol 병합요법이 스텐트시술 환자들에서 안전하고 효과적인 항 혈전제제로 사용할 수 있음을 보여주었다.

■본 연구의 제한점

본 연구는 몇가지 제한점을 가지고 있는데 첫째, 연구대상이 계획된 스텐트 시술에 국한 하였으므로 계획되지 않은 환자들에게 일반적으로 이 결과를 적용하는 것은 무리가 있을수 있으며 두 번째로 이 연구가 전향적이고 무작위적인 연구임에도 불구하고 이중 맹검법에 의한 연구가 아니라는 점, 마지막으로 신생내막증식의 정보를 정량적으로 제공할수 있는 혈관내 초음파를 사용하지 않았다는 점이다.

요 약

연구배경 :

Cilostazol은 신생내막 증식을 억제하는 효과를 가진 항 혈소판 제제로 스텐트 시술후 재협착(In-Stent Restenosis ; ISR)에 미치는 cilostazol의 효과에 관한 연구는 거의 없는 실정이다. 따라서 저자 등은 ISR에 대한 cilostazol의 효과를 보기 위해 임상연구를 시행하였다.

재료 및 방법 :

스텐트 시술이 계획된 409명의 환자(494병변)를 대상으로 스텐트 시술 2일 전에 무작위로 A군은 aspirin과 ticlopidine(A군, n=201, 240병변)을, B군은 aspirin과 cilostazol(B군, n=208, 254병변)을 투여하였다. 시술후 대상환자들은 ticlopidine은 1개월간, cilostazol은 6개월간 복용하였으며 규칙적으로 외래를 방문하였다. 추적 관상동맥 조영술은 시술 6개월째 시행하였다.

결 과 :

시술전 임상양상은 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 시술 성공률은 A군은 99.6%, B군은 100%이었고 스텐트 혈전의 예는 발생하지 않았다. 추적 관상동맥 조영술은 전체 494병변중 380병변(77%)에서 시행되었고, 재협착율은 A군이 27%, B군이 22.9%로 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 미만성(diffuse type)의 스텐트내 재협착은 A군이 B군에 비해 유의하게 높았으며(각각 54.2%, 26.8% ; $p<0.05$) 당뇨환자에서의 재협착 율은 A군이 50%, B군이 21.7%로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 추적기간동안 중요 심장사건의 빈도는 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

결 론 :

아스피린과 cilostazol은 아스피린과 ticlopidine에 견줄만한 항 혈전 효과가 있으나 계획된 스텐트 시술후 재협착 율을 의미있게 더 낮추지는 않는다.

중심 단어 : Cilostazol · Ticlopidine · 관상동맥 스텐트 · 재협착.

REFERENCES

1) Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, *et al. Chronic arterial responses to stent implantation: A serial intravascular ultrasound analysis of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. J Am Coll Cardiol 1996;28:1134-9.*
2) Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, *et al. Patterns and mechanisms of instent restenosis: A serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996;94:1247-54.*
3) Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, *et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: A volumetric intravascular ultrasound analysis. J Am Coll Cardiol 1995;26:720-24.*
4) Tanaka T, Ishikawa T, Hagiwara M, Onoda K, Itoh H, Hidaka H. *Effects of cilostazol, a selective cAMP phosphodiesterase inhibitor, on the contraction of vascular smooth muscle. Pharmacology 1988;36:313-20.*
5) Kunishima T, Musha H, Eto F, Iwasaki T, Nagashima J, Masui Y, *et al. A randomized trial of aspirin versus cilostazol therapy after successful coronary stent implantation. Clinical Therapeutics 1997;19:1058-66.*
6) Ochiai M, Isshiki T, Takeshita S, Eto K, Toyoizumi H, Sato T, *et al. Use of cilostazol, a novel antiplatelet agent, in a post-Palmaz-Schatz stenting regimen. Am J Cardiol 1997;79:1471-4.*
7) Dawson DL, Cutler RS, Meissner MH, Strandner E. *Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: Results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. Circulation 1998;98:678-86.*
8) Ikeda Y, Kikuchi M, Murakami H. *Comparison of the inhibitory effects of cilostazol, acetylsalicylic acid and ticlopidine on platelet function ex vivo: randomized, double blind cross-over study. Drug Research 1987;37:563-6.*
9) Take S, Matsutani M, Ueda H, Hamaguchi H, Konishi H, Baba Y, *et al. Effect of cilostazol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1997;79:1097-9.*
10) Yoshitomi Y, Kojima T, Yano M, Matsumoto Y, *Kuramochi M. Antiplatelet treatment with cilostazol after stent implantation. Heart 1998;80:393-6.*
11) Park SW, Lee CW, Kim HS, Lee HJ, Park HK, Hong MK, *et al. Comparison of Cilostazol versus Ticlopidine Therapy after Stent Implantation. Am J Cardiol 1999;84:511-4.*
12) Takahashi S, Oida K, Fujiwara R, *et al. Effect of cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic smooth muscle cell in culture. J Cardiovasc Pharmacol 1992;20:900-6.*
13) Kubota Y, Kichikawa K, Uchida H, *et al. Pharmacologic treatment of intimal hyperplasia after metallic stent placement in the peripheral arteries. Investigative Radiology 1995;30:532-7.*
14) Tsuchikane E, Fukuhara A, Kobayashi T, Kirino M, Yamasaki K, Kobayashi T, *et al. Impact of cilostazol on restenosis after percutaneous coronary balloon angioplasty. Circulation 1999;100:21-6.*
15) Morishita R, Nakamura S, Nakamura Y, Aoki M, Moriguchi A, Kida I, *et al. Potent role of an endothelium-specific growth factor, hepatocyte growth factor, on endothelial damage I diabetes? Diabetes 1997;46:138-42.*
16) Yamasaki M, Yuji I, Kobayashi N, Kozuma K, Ohmoto Y, Oh-Hashi Y, *et al. Effects of cilostazol on late lumen loss after Palmaz-Schatz stent implantation. Catheterization and Cardiovascular Diagnosis 1998;44:387-91.*
17) Kunishima T, Musha H, Eto F, Iwaski T, Nagashima J, Masui Y, *et al. A randomized trial of aspirin versus cilostazol therapy after successful coronary stent implantation. Clinical Therapeutics 1997;19:1058-66.*
18) Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, *et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: Classification and implications for the long-term outcome. Circulation 1999;100:1872-8.*
19) Brack MJ, Hubner PJ, Gershlick AH. *Anticoagulation after intracoronary stent insertion. Br Heart J 1994;72:294-6.*
20) Schoemig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, *et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med 1996;334:1084-9.*
21) Goods CM, al-Shaibi KF, Liu MW, Yadav JS, Mathur A, Jain SP, *et al. Comparison of aspirin alone versus aspirin plus ticlopidine after coronary artery stenting. Am J Cardiol 1996;78:1042-4.*
22) Yasunaga K, Mase K. *Antiaggregatory effect of oral cilostazol and recovery of platelet aggregability in patients with cerebrovascular disease. Arzneimittelforschung/Drug Res 1985;35:1189-92.*