

약물용출 스텐트 삽입 후 추가적 Cilostazol 투여의 임상적 효과

동아대학교 의과대학 내과학교실,¹ 진단검사의학교실²

금동성¹ · 김무현¹ · 백정환¹ · 어룡호¹ · 한 진¹ · 김경호¹
박태호¹ · 차광수¹ · 김영대¹ · 전미련² · 한진영²

Clinical Effects of Additional Cilostazol Administration After Drug-Eluting Stent Insertion

Dong Sung Kum, MD¹, Moo Hyun Kim, MD¹, Jeung Hoan Paik, MD¹, Long Hao Yu, MD¹,
Jin Han, MD¹, Kyung Ho Kim, MD¹, Tae Ho Park, MD¹, Kwang Soo Cha, MD¹,
Young Dae Kim, MD¹, Mei Lian Quan, MD² and Jin Yeong Han, MD²

¹Department of Internal Medicine and ²Laboratory Medicine, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: Cilostazol, a selective inhibitor of phosphodiesterase III (PDE III), prevents inactivation of the intracellular second messenger cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and irreversibly inhibits platelet aggregation and vasodilation. Hence, we performed this prospective randomized study to evaluate the clinical effects of additional cilostazol administration in patients receiving dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent (DES) insertion. **Subjects and Methods:** Between December 2003 and June 2006, we enrolled a total 603 consecutive patients who underwent successful percutaneous coronary intervention (PCI) with DES insertion at Dong-A University Hospital. Study patients received dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel, n=301) for at least six months or dual antiplatelet therapy (six months) combined with cilostazol medication for one month (triple therapy, n=302) after PCI. We investigated the incidence of major adverse cardiac events (MACE) at one month and six months after the initiation of medical therapy. MACE was defined as a composite of death, myocardial infarction (MI), stent thrombosis, and target lesion revascularization (TLR). Platelet function was evaluated in 66 patients (dual therapy group, n=40; triple therapy group, n=26) using a Chrono-Log platelet aggregometer and the VerifyNow P2Y12 assay system. **Results:** The MACE rate was 0.66% in the triple therapy group (death only, 0.67%) and 1.67% in the dual therapy group (death, 0.67%; MI, 0.67%; stent thrombosis, 0.99%; TLR, 0.99%) at one month after PCI (p=0.087). At six months, there were no differences in the MACE rate between the two groups (triple group vs. dual group=2.65% vs. 3.99%, p=0.864). In laboratory tests, platelet aggregation induced by agonists of ADP ($27.92 \pm 13.04\%$ vs. $40.9 \pm 15.78\%$, p=0.0008), collagen ($13.73 \pm 6.95\%$ vs. $27.43 \pm 14.87\%$, p=0.03), and epinephrine ($10.38 \pm 7.82\%$ vs. $15.5 \pm 10.45\%$, p=0.0000) were lower in the triple therapy group versus the dual therapy group. However, platelet aggregation induced by agonists of arachidonic acid ($3.23 \pm 1.07\%$ vs. $3.78 \pm 2.12\%$, p=0.23) and ristocetin ($29.19 \pm 35.55\%$ vs. $44.78 \pm 32.65\%$, p=0.07) and aspirin reaction unit (412.96 ± 96.25 vs. 427.93 ± 76.24 , p=0.48) measured by VerifyNow were not different in the triple group versus the dual group. **Conclusion:** Additional administration of cilostazol did not decrease the MACE rate when compared to dual therapy six months after PCI in patients with DES. (*Korean Circ J* 2009;39:21-25)

KEY WORDS: Drug-eluting stents; Platelet aggregation; Cilostazol.

Received: June 2, 2008

Revision Received: September 16, 2008

Accepted: September 25, 2008

Correspondence: Moo Hyun Kim, MD, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dong-A University, 1 Dongdaesin-dong 3-ga, Seo-gu, Busan 602-715, Korea

Tel: 82-51-240-2976, Fax: 82-51-243-0116 · E-mail: kimmh@dau.ac.kr

서 론

약물용출 스텐트의 사용은 관상동맥 질환에서 고질적인 문제점으로 지적되던 재협착 소견을 현저히 개선하는 효과를 지니게 되었다.¹⁾ 그러나 이에 따른 문제점으로 stent thrombosis와 2가지 혈소판제제를 장기간 복용함으로써 생기는 출혈성 합병증이 또 다른 문제로 제기되고 있다.²⁻⁴⁾ 이러한 stent thrombosis의 발생 요인으로는 환자의 항혈소판제제의 조기 투여 중단이 가장 큰 인자로 작용하지만 약물용출 스텐트 사용 후 복잡한 병변에 대한 시술이 증가함으로써 생기는 고위험 병변 또는 동반 질환도 그 원인인자로 알려져 있다.²⁾ 또 다른 stent thrombosis의 가능성으로는 aspirin 또는 clopidogrel에 대한 내성으로 일상적인 약물의 투여로는 저항성을 극복할 수 없어서 고용량의 항혈소판제 투여나 또 다른 종류의 약물투여가 권장된 바 있다.⁵⁻⁷⁾ Cilostazol은 선택적 phosphodiesterase III (PDE III) 억제제로서 혈소판내의 cAMP 수준을 증가시켜 항혈소판 응집효과를 가지고 있어서 이러한 고위험 병변이 있거나 aspirin 또는 clopidogrel에 대해 약물내성을 지닌 환자군에서 stent thrombosis 등의 임상사고를 줄일 수 있으리라 추정되어 왔다.⁸⁾ 이에 본 연구자들은 약물용출 스텐트를 삽입한 환자에서 항혈소판제제 2자요법 (aspirin 및 clopidogrel)에 cilostazol을 추가함으로써 임상효과를 전향적으로 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2003년 12월부터 2006년 6월까지 동아대학교병원에 내원한 633명의 환자를 대상으로 약물용출 스텐트 삽입 후 전향적, 무작위 방법으로 항혈소판제제 2자요법 치료군 (aspirin과 clopidogrel)과 3자요법 치료군 (aspirin, clopidogrel, 그리고 cilostazol)으로 나누어서 추적 관찰하였다. 모든 환자는 시술 전 아스피린 300 mg 및 clopidogrel 300 mg을 부하 용량으로 투여하였으며 약물용출 스텐트 삽입 후 aspirin (100 mg/일) 및 clopidogrel (75 mg/일)을 유지용량으로 6개월 이상 투여하였다. Cilostazol은 percutaneous coronary intervention (PCI) 시술 후 매회 100 mg, 1일 2회씩 1개월 동안 투여하는 것을 원칙으로 하였다. 두통, 심계항진 등 원인으로 항혈소판제제 복용기간이 1주일 미만인 환자는 조사대상에서 배제하였다. 상기 연구는 동아대학교병원 임상연구센터 윤리위원회의 승낙 및 환자의 동의를 거친 후 진행하였다.

임상경과관찰

모든 환자에 대하여 약물용출 스텐트 삽입 후 1개월, 6개월 주요심장사건 (major adverse cardiac events, MACE)의

발생을 진료기록 및 전화방문 방식으로 조사하였다. MACE는 사망, 심근경색 (myocardial infarction, MI), stent thrombosis 및 target lesion revascularization (TLR)을 포함하는 것으로 정의하였다.

혈소판기능측정

혈소판기능의 측정에 있어서는 약물용출 스텐트 삽입 후 일부 환자에서 퇴원 후 방문시 (약 2주 후) Chrono-Log 560 platelet aggregometer (Chrono-Log Corp., Havertown, PA, USA) 및 VerifyNow P2Y12 assay (Accumetrics Corp., CA, USA)를 이용하여 측정하였다.

Chrono-Log법

3.2% sodium citrate을 내장한 플라스틱 진공채혈관 (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Germany)으로 전혈을 채취하여 잘 혼합한 후 179 g 원심력하에서 15분간 원심분리하여 혈소판 풍부 혈장을 얻었다. 약 20분간 정치한 후 다시 2,500 g 원심력으로 15분간 원심분리하여 혈소판 결핍 혈장을 회수하였다. 혈소판 풍부 혈장을 사용하여 0.5 mM arachidonic acid, 10 μ M adenosine diphosphate (ADP), 10 μ M epinephrine, 2 μ g/mL collagen, 그리고 1.25 mg/mL ristocetin (Chrono-Log Corp., PA, USA) 등에 대한 혈소판의 응집 정도를 분석하였다.

VerifyNow P2Y12 assay

Aspirin 및 clopidogrel의 agonist가 든 카트리지에 전혈을 주입하면 활성화된 혈소판과 피브리노겐 bid가 부착하는 정도에 따라 빛의 투과도가 달라지며 이 정도에 따라 정량적인 수치로 혈소판 응집 정도가 표시된다. 수치는 아스피린의 경우 aspirin reaction unit (ARU)로 표기되며 ARU >550일 경우 아스피린 저항성으로 정의할 수 있다. Clopidogrel의 경우 plavix reaction unit (PRU)로 표기하였다.

통계분석

자료분석과 통계처리는 SPSS windows version 14.0 (SPSS Inc., USA)을 이용하여 student's unpaired t-test 및 Chi-square test을 시행하였으며 연속자료에 대해서는 평균±표준편차 형식으로 표시하였다. 통계학적 유의수준은 p값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

전체 633명의 환자 중 모두 30명의 환자가 탈락되었는데, 그 중 3자요법 치료군에서 cilostazol의 복용이 1주일 미만인 16명이 탈락되었고 나머지 14명 (3자요법 치료군, n=4; 2자요법 치료군, n=10)은 전화추적이 불가능해서 대상에서 배제되었다. 본 실험에 포함된 환자수는 603명으로 (3자요

법 치료군, n=302; 2자요법 치료군, n=301) 환자의 평균 나이는 62세였고 남자가 450명으로 74.6%를 차지하였다. 고혈압은 239명으로 전체의 39.6%, 고지혈증이 31.2%, 당뇨병이 25.7%, 흡연자는 23.2%였으며 두 그룹 사이에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 관상동맥 중재시술의 특성상에서도 두 그룹 사이에서 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

1) 1개월 동안 MACE는 3자요법 치료군에서 2명 (사망 2명)이고 2자요법 치료군에서는 5명 (사망 2명/0.67%, MI 2명/0.33%, stent thrombosis 3명/0.99%, TLR 3명/0.99%)으로서 전자가 후자에 비해 MI, TLR, stent thrombosis 비율이 낮게 나타났으나 양 군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 ($p=0.087$). 6개월 MACE는 3자요법 치료군에서 8명 (사망 2명/0.66%, MI 1명/0.33%, stent thrombosis 5명/1.66%, TLR 5명/1.66%)이었고 2자요법 치료군에서는 12명 (사망 3명/0.99%, MI 2명/0.67%, stent thrombosis 7명/2.33%, TLR 7명/2.33%)으로서 양 군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 ($p=0.864$, Table 2).

2) 검사실 소견: Chrono-Log법을 이용한 검사에서 arachidonic acid, ADP, ristocetin, collagen, epinephrine에 대한 반응도를 검사한 결과 3자요법 치료군이 2자요법 치료군에 비하여 ADP, collagen, epinephrine에 대한 혈소판 응집 기능을 현저히 감소시켰으며 통계학적으로 의미가 있는 것으로 나타났다 (위 순서대로 p 값이 각각 0.001, 0.03, 0.0000). 한편 arachidonic acid와 ristocetin에 대한 혈소판 응집능의

결과에서는 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (p 값이 각각 0.23과 0.07, Table 3). VerifyNow P2Y12 assay 검사결과에서는 3자요법 치료군에서 2자요법 치료군에 비하여 PRU값은 현저히 감소시켰으나 ($p=0.00001$) ARU값은 두 군 사이에 현저한 차이가 없었다 ($p=0.48$, Table 3).

고 찰

관상동맥질환에서 스텐트의 등장은 풍선성형술의 문제점을 많이 개선하였지만 초기 stent thrombosis가 문제가 되었다.⁹⁾ 이후 항혈소판제제 투여와 고압력 스텐트 확장으로 이러한 문제점들이 대부분 해결되어 1% 미만의 stent thrombosis의 빈도를 나타내다가¹⁰⁾¹¹⁾ 약물용출 스텐트의 등장 이후 aspirin 및 clopidogrel의 복합요법에도 불구하고 스텐트 삽입술 후 초기 또는 후기 stent thrombosis가 다시 이슈로 대두하게 되었다.²⁾³⁾ Stent thrombosis의 원인은 다양하며 약물용출 스텐트 사용 후 두드러진 문제점은 후기 스텐트내 혈전의 증가이며 이는 내막의 지연형성과 관련이 있어 장기적인 항혈소판제제 투여가 필요하게 되었다.¹²⁾ Aspirin과 clopidogrel에 대한 저항성도 stent thrombosis의 원인으로 간주되고 있는데⁵⁻⁷⁾ 그 해결방안 중 한 가지가 두 가지 항혈전제 투여에 대한 보강의 성격을 띠는 cilostazol을 추가로 투여하는 것이다.

Cilostazol은 PDE III 억제제로서 cAMP 증가를 통해 항혈소판응집 효과를 나타내고 있는데 최근에는 항염증작용과

Table 1. Clinical and procedural characteristics of the study patients

Variables	Triple therapy (n=302)	Dual therapy (n=301)	p
Age (years)	62.9±8.0	61.5±8.9	0.314
Male (%)	223 (73.7)	227 (75.5)	0.683
Risk factors (%)			
Hypertension	123 (40.7)	116 (38.5)	0.583
Hyperlipidemia	93 (30.7)	95 (31.6)	0.688
Diabetes mellitus	86 (28.5)	69 (22.9)	0.113
Current smoker	69 (22.8)	71 (23.6)	0.807
Clinical diagnosis (%)			0.302
AMI	113 (37.4)	127 (42.2)	
Unstable angina	101 (33.4)	81 (26.9)	
Stable angina	88 (29.2)	93 (30.9)	
Treated coronary artery (%)			0.371
Left main coronary	5 (1.7)	5 (1.7)	
Left anterior descending	146 (48.3)	139 (46.2)	
Left circumflex	49 (16.2)	63 (20.9)	
Right coronary	102 (33.8)	94 (31.2)	
Lesion length (mm)	21.93±5.30	22.01±5.14	0.845
Reference artery size (mm)	2.85±0.34	2.82±0.31	0.192
Long stent (≥ 30 mm, %)	28 (9.3)	23 (7.6)	0.991
Multi-vessel stenting (%)	72 (23.8)	57 (18.9)	0.273

Values are mean ± SD or n (%). AMI: acute myocardial infarction

Table 2. Clinical outcome of the study patients

Variables	Triple therapy (n=302)	Dual therapy (n=301)	p
30 days MACE (%)			
Death	2 (0.66)	2 (0.67)	0.087
MI	-	2 (0.67)	
TLR	-	3 (0.99)	
Stent thrombosis	-	3 (0.99)	
6 months MACE (%)			
Death	2 (0.66)	3 (0.99)	0.864
MI	1 (0.33)	2 (0.67)	
TLR	5 (1.66)	7 (2.33)	
Stent thrombosis	5 (1.66)	7 (2.33)	

MACE: major adverse cardiac events, MI: myocardial infarction, TLR: target lesion revascularization

Table 3. Laboratory findings related to platelet function

Variables	Triple therapy (n=26)	Dual therapy (n=40)	p
ADP (%)	27.92±13.04	40.9±15.78	0.0008
A. acid (%)	3.23±1.07	3.78±2.12	0.23
Ristocetin (%)	29.19±35.55	44.78±32.65	0.07
Collagen (%)	13.73±6.95	27.43±14.87	0.03
Epinephrin (%)	10.38±7.82	15.5±10.45	0.0000
ARU	412.96±96.25	427.93±76.24	0.48
PRU	139.35±73.38	252.1±58.48	0.00001

ADP: adenosine diphosphate, A. acid: arachidonic acid, ARU: aspirin reaction unit, PRU: plavix reaction unit

항동맥경화작용도 보고되고 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 임상적으로 cilostazol과 clopidogrel에 관한 비교연구에서 스텐트 삽입 후 1개월간 사용했을 시 stent thrombosis 등의 심사고율, 출혈률 및 약물중단의 빈도 등에서 유사한 효과를 가진다고 보고한 바 있으며,¹⁶⁾¹⁷⁾ 본 연구와 비슷하게 표준적인 2차요법 (aspirin 및 clopidogrel)에 cilostazol을 함께 1개월간 복용한 후 aspirin에 clopidogrel 혹은 cilostazol을 각각 6개월 투여 항혈소판응집 효과에서는 두 그룹 사이에서 통계학적 차이는 보이지 않았으나 cilostazol 그룹에서 스텐트내의 혈관내막 증식을 감소시킨다고 보고한바 있다.¹⁸⁾ Cilostazol과 위약 (placebo)에 관한 비교 연구에서¹⁹⁾ 스텐트 삽입 후 6개월 복용시 cilostazol 투여군에서 스텐트내의 재협착률은 현저히 감소하였으나 출혈, target vessel revascularization (TVR), MI, 사망률에 관해서는 두 그룹 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 긴 관상동맥협착 병변이 있는 환자에서 약물용출 스텐트 삽입 후 cilostazol을 포함한 3차요법과 표준적인 2차요법 기간의 장기간 복용 후 (6개월) 비교연구에 의하면 6개월 MACE와 in-stent late loss는 3차요법 그룹에서 통계학적으로 현저하게 향상되는 모습을 보여주었으나 9개월 임상관찰시 두 군 사이에서 MACE rate이 통계학적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.²⁰⁾ 상기 연구결과에 근거하여 본 연구는 cilostazol을 1개월 동안만 사용했는데 이는 급성기 MACE를 줄이고자 하는데 주요목적 두었기 때문이다. 본 연구에서 1개월 MACE rate가 cilostazol 투여군에서 낮은 경향을 보였는데, 특히 cilostazol 투여군에서 MI, stent thrombosis, TLR 비율이 2차요법에 비해 낮은 추세를 보였지만 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 하지만 적어도 추가적 cilostazol 투여가 급성기 MACE rate을 감소시킬 것이라는 가능성을 보여주었다. 기존연구에 의하면 cilostazol은 collagen, ADP, epinephrine, 그리고 arachidonic acid에 의해 유도된 혈소판 응집 과정을 억제할 수 있으며, 혈소판기능 억제효과뿐만 아니라 혈관내피세포기능을 향상할 수 있다고 제시하고 있다.²¹⁾²²⁾ 본 연구에서 cilostazol 추가 투여군에서 2차요법 치료군에 비해 collagen, ADP, epinephrine에 대한 응집기능 억제효과는 의미 있게 감소하는 경향을 보였지만, arachidonic acid와 restecocetin에 대한 응집기능 억제효과에서는 두 군 사이에 의미 있는 차이를 보이지 못하였다. 따라서, 기존의 표준치료 (2차요법)에 cilostazol을 부가하는 것은 clopidogrel 내성을 억제하는 하나의 방법이 될 수 있을 것으로 추정된다. 그러나 이러한 실험실적인 효과가 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 못했는데 이는 약물용출 스텐트 시술군에서 단기 MACE rate 자체가 높지 않았기 때문으로 생각된다. 또한, cilostazol이 항동맥경화, 항염증작용과 같은 여러 가지 다방면 효과를 가지고 있다고 가정한다면 cilostazol의 장기간 투여가 약물용출 스텐트를 삽입한 환자의 예후와 동맥경화의 진행에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 대규모, 다기관 무작위 연구가 필요하다.

요하리라 생각된다.

본 연구는 단일 병원으로서 환자군이 적지는 않지만 cilostazol이 단기간 사용되었고 탈락률이 높아 제한점이 있다고 할 수 있다. 결론적으로, cilostazol의 부가적인 투여는 실험실적인 효능을 가지고 있었음에도 불구하고 약물용출 스텐트 삽입 후 단기적인 MACE을 유의하게 감소시키지 못하였다. 향후 디자인을 보완한 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

배경 및 목적

Cilostazol은 선택적 PDE III 억제제로서 혈소판내의 cAMP 수준을 증가시키며 항혈소판응집 작용뿐만 아니라 혈관확장 효과도 가지고 있다. 이에 본 연구진은 약물용출 스텐트 삽입 후 2차요법 치료를 받고 있는 환자에서 추가적 cilostazol 투여 시 임상효과를 전향적으로 조사하고자 하였다.

방 법

2003년 12월부터 2006년 6월까지 동아대학교 의료원에서 성공적으로 약물용출 스텐트를 삽입한 603명의 환자를 선출하여 2차요법 치료군 (PCI 시술 후 aspirin 과 clopidogrel을 6개월 이상 복용, n=301)과 3차요법 치료군 (PCI 시술 후 aspirin과 clopidogrel을 6개월 이상 복용, cilostazol은 1개월 투여, n=302)으로 나누어서 1개월, 6개월 MACE을 추적 관찰하였다. MACE의 정의는 사망, MI, stent thrombosis, TLR을 포함한 것으로 하였다. 총 66명의 환자에서 (2차요법군 n=40, 3차요법군 n=26) Chrono-Log platelet aggregometer와 VerifyNow P2Y12 assay 시스템을 이용하여 혈소판기능을 평가하였다.

결 과

PCI 시술 후 1개월 MACE rate는 3차요법군에서 0.66% (사망 0.66%), 2차요법군에서 1.67% (사망 0.67%, MI 0.67%, stent thrombosis 0.99%, TLR 0.99%)으로서 두 군 사이에서 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다 ($p=0.087$). 6개월 추적결과에서 두 군 사이에서도 MACE rate가 의미 있는 차이를 보여주지 않았다 (3차요법군 vs. 2차요법군 = 2.65% vs. 3.99%, $p=0.864$). 혈소판 응집능에 관한 실험실 검사소견에서 ADP ($27.92 \pm 13.04\%$ vs. $40.9 \pm 15.78\%$, $p=0.0008$), collagen ($13.73 \pm 6.95\%$ vs. $27.43 \pm 14.87\%$, $p=0.03$) 그리고 epinephrine ($10.38 \pm 7.82\%$ vs. $15.5 \pm 10.45\%$, $p=0.0000$)에 대한 응집능은 3차요법군에서 통계학적으로 의미 있게 감소하였으나 arachidonic acid ($3.23 \pm 1.07\%$ vs. $3.78 \pm 2.12\%$, $p=0.23$)과 restocetin ($29.19 \pm 35.55\%$ vs. $44.78 \pm 32.65\%$, $p=0.07$)에 대한 응집능뿐만 아니라 VerifyNow로 측정된 aspirin reaction unit (412.96 ± 96.25 vs. 427.93 ± 76.24 , $p=0.48$)도 두 군 사이에서 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

결 론

약물용출 스텐트 삽입 후 추가적 cilostazol의 투여는 기존의 2차요법과 비교할 때 6개월 MACE rate을 유의하게 감소시키지 못하였다.

중심 단어: 약물용출 스텐트; 혈소판응집능; Cilostazol.

Acknowledgments

This study was supported by research funds from Dong-A university.

REFERENCES

- 1) Weisz G, Moses JW, Teirstein PS, et al. *Safety of sirolimus-eluting stenting and its effect on restenosis in patients with unstable angina pectoris (a SIRIUS substudy)*. *Am J Cardiol* 2007;99:1044-50.
- 2) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. *Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents*. *JAMA* 2005;293:2126-30.
- 3) Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. *Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents*. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584-91.
- 4) Cooke GE, Goldschmidt-Clermont PJ. *The safety and efficacy of aspirin and clopidogrel as a combination treatment in patients with coronary heart disease*. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:815-26.
- 5) Chen WH, Cheng X, Lee PY, et al. *Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease*. *Am J Med* 2007;120:631-5.
- 6) Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, 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.
- 7) Kim JY, Yoon JH. *Aspirin and clopidogrel resistance in drug eluting stent era*. *Korean Circ J* 2007;37:135-47.
- 8) Umekawa H, Tanaka T, Kimura Y, Hidaka H. *Purification of cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase from human platelets using new-inhibitor sepharose chromatography*. *Biochem Pharmacol* 1984;33:3339-44.
- 9) Schatz RA, Baim DS, Leon M, et al. *Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent: initial results of a multicenter study*. *Circulation* 1991;83:148-61.
- 10) Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. *Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance*. *Circulation* 1995;91:1676-88.
- 11) Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, 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.
- 12) Nakazawa G, Finn AV, Virmani R. *Vascular pathology of drug-eluting stents*. *Herz* 2007;32:274-80.
- 13) Park SY, Lee JH, Kim YK, et al. *Cilostazol prevents remnant lipoprotein particle-induced monocyte adhesion to endothelial cells by suppression of adhesion molecules and monocyte chemoattractant protein-1 expression via lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein receptor activation*. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312:1241-8.
- 14) Lee HJ, Oh GT, Park SY, et al. *Cilostazol reduces atherosclerosis by inhibition of superoxide and tumor necrosis factor- α formation in low-density lipoprotein receptor-null mice fed high cholesterol*. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:502-9.
- 15) Park SY, Lee JH, Kim CD, et al. *Cilostazol suppresses superoxide production and expression of adhesion molecules in human endothelial cells via mediation of cAMP-dependent protein kinase-mediated maxi-K channel activation*. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:1238-45.
- 16) Park SW, Lee CW, Kim HS, et al. *Comparison of cilostazol versus ticlopidine therapy after stent implantation*. *Am J Cardiol* 1999;84:511-4.
- 17) Lee SW, Park SW, Hong MK, et al. *Comparison of cilostazol and clopidogrel after successful coronary stenting*. *Am J Cardiol* 2005;95:859-62.
- 18) Kim SM, Kim DI, Cho HJ, et al. *Effects of cilostazol on the drug-eluting stent in native coronary arteries*. *Korean Circ J* 2007;37:304-11.
- 19) Douglas JS Jr, Holms DR Jr, Kereiakes DJ, et al. *Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol*. *Circulation* 2005;112:2826-32.
- 20) Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. *Comparison of triple versus dual antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation (from DECLARE-Long trial)*. *Am J Cardiol* 2007;100:1103-8.
- 21) Goto S. *Cilostazol: potential mechanism of action for antithrombotic effects accompanied by a low rate of bleeding*. *Atheroscler Suppl* 2005;6:3-11.
- 22) Lee BK, Lee SW, Park SW, et al. *Effects of triple antiplatelet therapy (aspirin, clopidogrel, and cilostazol) on platelet aggregation and P-selectin expression in patients undergoing coronary stent implantation*. *Am J Cardiol* 2007;100:610-4.