



관동맥 중재치료기술의 새로운 혁명 -약물 방출 스텐트 : 현재와 미래-

Drug-Eluting Stent : Present and Future

박 승 정 | 울산의대 내과 | Seung-Jung Park, MD

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine

E-mail : sjpark@amc.seoul.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(4): 299 - 305

Abstract

Since a successful balloon angioplasty of coronary artery stenosis in a patient in 1977, the development of percutaneous coronary intervention was remarkable. The drug-eluting stent reduces the occurrence of in-stent restenosis and the need for subsequent target vessel revascularization, when compared with the bare-metal stent. However, the safety of the drug-eluting stent has been called into question because of an apparent increase in late stent thrombosis. With adequate antiplatelet therapy and other optimal medical treatment, the net clinical benefit of the drug-eluting stent may outweigh their risks. The use of drug-eluting stent in the real world is in some cases beyond the indications evaluated in the randomized trials. In a high-risk or complex subset of lesions such as chronic total occlusion, bifurcations, small vessels, long lesions, and saphenous vein grafts, the data appear to be convincing enough to support extended applications. However, in other clinical subsets such as diabetes, multivessel disease, unprotected left main disease, and acute myocardial infarction, more data and longer clinical follow-ups are necessary before implantation of a drug-eluting stent.

Keywords : Drug-eluting stent; Percutaneous coronary intervention; Restenosis

핵심용어 : 약물용출성 스텐트; 관상동맥중재술; 재협착

서론

1980년대에 들어서면서 경피적 풍선확장성형술(percutaneous balloon coronary angioplasty)이라는 비수술적 치료기법이 도입되어 관상동맥질환 환자가 수술적 치료를 거치지 않고 완치할 수 있는 방법이 제시되었다. 이후 1990년대에는 금속스텐트(bare-metal stent)가 시술

에 사용되면서 풍선 확장술로 시행하기 어려운 병변이나 합병증들도 손쉽게 치료될 수 있어 경피적 관상동맥 치료방법은 더욱 활기를 띠게 되었다. 그러나 금속스텐트는 재협착률이 평균 20~30%이었고 고위험군의 환자군, 특히 당뇨병, 급성 심근경색증, 다혈관 질환과 긴병변, 작은 혈관, 재협착 병변, 분지부 병변, 완전 폐색 병변, 관동맥 주관부 병변, 복제정맥 병변과 같은 복합-고위험군의 관동맥 병변에

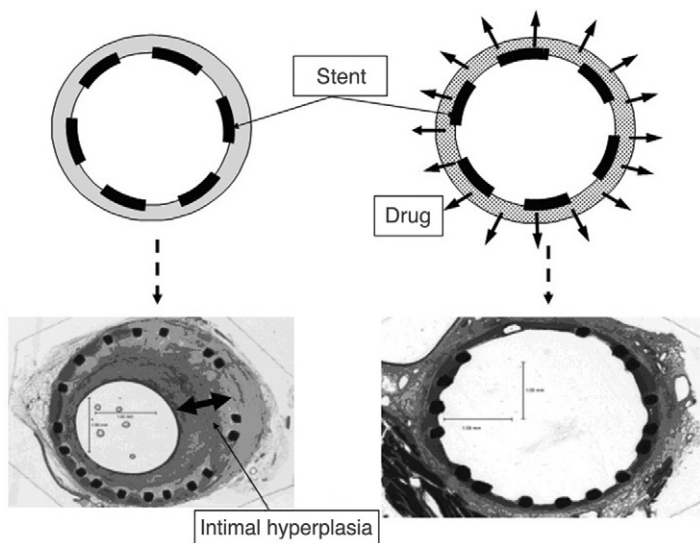


Figure 1. Drug-eluting stent. Upper panel, mechanism (arrow) of drug release from drug-eluting stent; lower panel, comparison of growth of intimal hyperplasia between bare-metal stent (left lower) and drug-eluting stent (right lower).

서 높은 재협착률과 낮은 임상 성적으로 계속적으로 큰 제한점으로 대두되었다.

금속스텐트 시술 후 재협착의 중요한 기전은 신생내막비후(neointimal hyperplasia)이었으며 이를 줄이기 위하여 금속스텐트에 폴리머(polymer)를 입히고 여기에 면역억제제 또는 세포증식억제제를 적절하게 도포하여 방출시키는 약물스텐트(drug-eluting stent)가 개발되었다(Figure 1).

2000년 초 여러 임상연구를 통하여 놀라운 성과를 입증한 약물스텐트는 기존에 미국 식약청에서 승인된 단순 병변 뿐만 아니라 임상에서 흔히 접하게 되는 많은 수의 복잡 병변 및 고위험군의 환자에서도 사용되었으며 약물의 종류와 병변의 특성에 따라 약간 차이가 있으나 재협착은 평균 10% 이하, 재시술률은 6% 이하이다. 현재 상용중인 대표적인 약물스텐트는 Cypher (sirolimus-eluting stent), Taxus (paclitaxel-eluting stent), Endeavor (zotarolimus-eluting stent) 등이 있으며 지금도 새로운 물질의 스텐트가 만들어지고 있다. 현재 국내 사용되는 스텐트의 90% 이상을 약물스텐트가 차지한다.

약물스텐트의 놀라운 재협착률의 감소로 유효성에 대해서는 재론의 여지가 없으나 장기적인 안정성에 대한 문제

제기가 최근 2년간 핵심 이슈로 되었다. 이는 주로 약물스텐트 삽입 후 스텐트 내에 갑작스런 혈전형성으로 심근경색이나 심한 경우 사망에 이를 수 있는 스텐트내 혈전증(stent thrombosis)에 관한 논란이다. 최근 약물스텐트 시술 후 발생한 스텐트 혈전증에 대한 대규모 장기 분석 결과가 뉴잉글랜드저널에 이례적으로 연속적으로 발표되었다. 이를 종합해 보면 비교적 단순병변이 많이 포함된 임상시험 결과에서는 약물스텐트는 금속스텐트와 비교하여 장기적으로 비슷한 정도의 사망, 심근경색 또는 스텐트 혈전증의 빈도를 보였으며, 복잡 병변 또는 여러 임상상황이 포함된 스웨덴 연구 결과에 의하면 약물스텐트

시술 후 사망률이 일반스텐트와 비교하여 6개월 이후에 다소 증가함을 보였다. 이와 같은 내용은 전 세계에 큰 반향을 일으켜 한때 미국에서도 약물스텐트의 사용이 급감하기도 하였다. 하지만 이에 상반되는 결과가 이후 속속 발표되고 있고 특히 최근 뉴잉글랜드 저널에 게재된 온타리오 데이터(관상동맥중재시술을 시행받은 population-based clinical registry)를 보면 약물스텐트는 재협착의 고위험환자군(당뇨병, 3mm 미만의 작은 혈관, 20mm 이상의 긴 병변 등)에서 표적 혈관 재개통술(target vessel revascularization)의 필요성을 효과적으로 감소시켰고 동시에 사망이나 심근경색을 유의하게 증가시키지 않는 것으로 밝혀졌다.

금속스텐트에 비해 약물스텐트는 특히 시술 이후 1달 또는 1년 이후에 발생하는 후기 스텐트 혈전증에 대한 우려가 제기되고 있으며 이는 항혈소판의 조기 중단, 신부전증, 당뇨병, 좌심실 기능저하, 분지부 병변, 병변의 길이, 작은 혈관에 시술 등이 관련되어 있는 것으로 보고되고 있다. 이러한 스텐트 혈전증의 주요 기전으로 방출되는 약물에 의한 내피세포재형성의 억제, 폴리머나 약제에 대한 과민성 등이 관련되는 것으로 제기되었으나 아직 명확한 원인은 밝혀지지 않은 상태이다.

약물스텐트 삽입 후 항혈소판제제의 조기 중단이 6개월 이내에 발생하는 스텐트 혈전증 발생의 가장 중요한 위험인자라는 사실은 여러 연구를 통하여 증명되었다. 이러한 결과들은 약물스텐트 시술 후 항혈소판제제의 철저한 유지가 얼마나 중요한가를 다시한번 보여주고 있다. 이러한 항혈소판제제 사용의 중요성에도 불구하고 임상에서는 이와 관련된 여러 문제가 발생할 수 있다. 통상적으로 관상동맥 질환으로 인하여 약물스텐트를 삽입한 환자들은 여러 복합적인 위험요인으로 인하여 일반인과 비교하여 수술을 필요로 하는 합병증 등이 많이 동반될 수 있다. 이러한 경우 항혈소판제제 중단을 필요로 하는 경우라면 재협착률이 높더라도 금속스텐트가 치료의 표준이 될 수도 있을 것이다. 또한 발치나 피부 절개와 같은 작은 수술을 진행하는 방법에도 대해서도 고려해 보아야 할 것이다. 더욱 중요한 것은 약물스텐트 시술 후 스텐트 혈전증의 발생이 2~3년 이후에도 발생할 수 있음이 보고되면서 얼마나 오래동안 항혈소판제제를 사용할 것인가에 대한 문제이다. 1년 이상의 장기적인 clopidogrel 사용이 1년 이후에 발생하는 스텐트 혈전증을 줄일 수 있는지에 대하여서는 아직 연구결과가 매우 부족하며 이 문제를 해결하기 위해서는 여러가지 복잡 병변과 고위험군의 환자들이 포함된 실제 임상상황에서 대규모의 장기간 시장조사가 필수일 것이다. 또한 최근의 몇몇 보고에서 알 수 있듯이 스텐트 혈전증이 철저한 항혈소판제제의 사용에도 불구하고 발생할 수 있다는 사실은 이러한 약제에 대한 저항성 문제를 다시한번 고려해 보아야 하며 이를 밝힘으로써 혈전증에 취약한 환자군을 선정하거나 추가적인 약물을 처방 또는 개발하는 데 많은 도움을 줄 것으로 판단된다.

현재 알려진 반드시 필요한 예방법으로는 아스피린 평생 복용과 출혈의 위험성이 낮은 경우 clopidogrel의 병합요법을 최소한 1년 정도 복용하여야 한다. 또한 향후 후기 약물스텐트 혈전증을 예방하기 위해 더욱 안정성이 확보된 새로운 약제 및 스텐트의 개발이 진행중에 있다.

이처럼 약물스텐트의 안정성과 효과성에 대한 입증은 바탕으로 현재 임상에서 그 사용은 일부 금속스텐트의 적응증 외에는 기본 치료로 자리를 잡아가고 있다. 특히 고위험군 및 복잡한 병변에 대한 약물스텐트의 안정성 및 유용성에

대한 무작위 임상연구가 계속 진행되고 있고 많은 임상경험이 축적되어가고 있다. 이에 각 상황별로 지금까지의 대규모 무작위 비교 연구 등과 향후 발전방향에 대해 논의해 보고자 한다.

보호되지 않은 좌주간부 병변

좌주간부 치료에 있어서 약물스텐트와 금속스텐트의 사망률, 심근경색 또는 스텐트 혈전증의 빈도는 시술중이나 추적 관찰중에도 의미있는 차이가 없이 유사하였다. Valginiagli 등의 연구에 의하면 약물스텐트는 금속스텐트에 비하여 심근경색률(비교위험도 0.22, $p=0.006$) 및 사망이나 심근경색의 빈도(비교위험도 0.26, $p=0.004$)를 유의하게 낮추었다. 좌주간부 질환에서 약물스텐트 사용 후 1년째 스텐트 혈전증의 발생률은 0~4%로 보고되고 이는 금속스텐트와 통계학적으로 차이가 없었다. 좌주간부 질환에서 약물스텐트의 사용은 금속스텐트 사용에 비해 재협착을 줄이고 나아가 반복적인 혈관재개통술을 현저하게 줄였다. 여러 연구들에 의하면 반복적인 혈관재개통술의 1년 발생률은 금속스텐트는 12~31%였고, 약물스텐트는 2~19%로 월등한 차이를 보였다. 재협착의 위험은 좌주간부내 병변의 위치에 크게 영향을 받는다. 개구부나 체간부에 약물스텐트를 삽입할 경우 재협착률은 매우 낮으며 원위부 분지부에 병변에 삽입하였을 경우 최대 6배까지 혈관재개통술의 빈도가 증가하는 것으로 밝혀졌다. 현재까지도 좌주간부 병변의 표준 치료는 관상동맥 우회술이다. 최근 중재시술의 눈부신 발전과 약물스텐트의 개발로 약물스텐트와 관상동맥우회술 사이의 안정성과 효율성을 비교한 연구가 주목받고 있다. Chieffo 등은 107명의 약물스텐트 환자와 142명의 관상동맥 우회술 환자를 후향적으로 분석하였다. 이 연구에서 약물스텐트군은 관상동맥 우회술에 비하여 사망과 심근경색 또는 사망, 심근경색 그리고 뇌혈관 질환의 종합적인 사건에 있어서 1년까지 의미있는 감소를 보였다. 반면 관상동맥 우회술군에서는 목표혈관재개통술을 의미있게 낮추는 것으로 나타났다(3.6% 대 19.6%, $p=0.0001$). 이런 결과는 50명의 약물스텐트군과 123명의 우회술을 비교한 Lee 등의

연구에서도 확인되었다. 금속스텐트나 약물스텐트를 사용한 관상동맥 중재시술군에서 관상동맥 우회수술군에 비해 사망이나 심근경색에서 비슷한 발생률을 보였으나 목표혈관재개통술에 있어서는 더 높은 발생률을 보였다. 그러나 이런 연구들은 무작위 연구가 아니고 후향적 연구로서의 여러 한계점을 내포하고 있다. 현재 두 개의 대규모 무작위 비교 임상시험이 진행되고 있다. Syntax 연구는 taxus (paclitaxel-eluting stent)를 사용한 약물스텐트 중재시술과 관상동맥우회술간의 1년 시점의 주요 심장사건과 뇌혈관질환계의 주요 사건을 1차 연구종료점으로 하여 710명의 좌주관부 환자가 포함되어 연구 진행중이다. Combat 연구는 1,730명의 좌주관부 환자를 대상으로 cypher (sirolimus-eluting stent)를 사용한 중재시술과 관상동맥우회술간의 2년 시점에서 사망, 심근경색, 뇌혈관사건의 복합사건을 일차 연구 종료점으로 하여 연구 진행중이다. 이 두 연구 결과가 발표되면 좌주관부 병변에 대한 현재의 표준치료에 상당부분 영향을 미칠 것으로 생각된다.

분지부 병변에서 약물스텐트

관상동맥 중재시술의 또 다른 제한점 중 하나가 전체 관동맥 중재술의 약 15%를 차지하는 분지부 병변이다. 시술에 있어서 가장 큰 문제점은 측부 가지의 폐쇄와 심한 잔여협착으로서 이를 극복하기 위하여 금속스텐트 시대에 두개 스텐트(two-stent) 테크닉이 사용되었으나 재시술을 낮추지도 못하고 오히려 초기 주요 심장사건 발생률을 증가시켰다. 그러나 약물스텐트 개발로 이러한 테크닉이 다시 각광을 받으면서 crush, T, V 스텐트 등 여러 방법의 양호한 성적이 보고되고 있다. 최근 nordic bifurcation study에서 413명의 분지부 병변환자를 시로리무스 스텐트로 치료한 후 무작위 비교한 결과 provisional stenting과 두개스텐트 테크닉 사이에 6개월 시점의 심장사, 심근경색, 목표혈관재개통술, 스텐트 혈전증의 유의한 차이를 보이지 않았다. 그래서 분지부 병변의 치료에 있어서 provisional stenting이 효과면에서 차이가 없고 방사선 피폭시간을 줄이고 시술 후 심근효소치의 상승이 적은 장점으로 현재까지 더 추천할 수

있다고 결론지었다. 하지만 본 연구는 진정한 분지부 병변만을 포함한 것이 아니고 체계적인 관동맥조영술의 추적 관찰이 안되었다는 지적을 받고 있다. 추후 cypher를 이용한 cactus study를 통해서 이런 2-stent 방법과 단순 방법 사이의 비교가 좀 더 극명해지리라 생각이 된다. 추후 새로운 스텐트의 개발로 약물을 효과적으로 병변부위에 전달하고 측부 가지에 더욱 쉽게 접근하면서 여러개의 스텐트가 겹치지 않고 모든 병변 부위를 포함하는 이상적인 스텐트의 개발도 멀지 않은 실정이다.

만성 완전폐쇄 병변 (Chronic Total Occlusion)

만성 폐쇄병변이란 보통 3개월 이상의 완전폐쇄(total occlusion)를 의미하며 전체 경피적 관동맥 중재술의 5~15%를 차지하고 중재시술 실패원인의 가장 큰 비중을 차지한다. 초기 시술성공률이 60~70%에 불과하였으나 주로 일본을 위주로 하여 개발된 유도천선들과 술기로 인해 최근에는 80~90%의 성공률을 보이고 있다. SICCO 연구에서 스텐트는 32%, 풍선 확장술은 74%로 재협착률이 매우 높았는데 최근 약물스텐트 사용으로 재협착률이 10% 초반대로 감소되었다. PRISON II 연구에서 금속스텐트에 비해 약물스텐트 사용군에서 재협착률이 41%대 11%로 현격히 감소시켰고 최근 다른 무작위 대조 연구에 의하면 cypher와 taxus사이에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 그래서 만성 완전폐쇄병변에 있어서 약물스텐트 사용은 표준치료로 정착하고 있다.

작은 혈관과 긴 병변에서의 약물스텐트

일반적으로 작은 혈관은 2.5mm 이하의 스텐트가 삽입되는 혈관을 지칭한다. 이는 전체 중재시술에서 차지하는 비율이 약물스텐트 도입 이후 지속적으로 증가하고 있다. 최근 작은 혈관을 대상으로 무작위 다기관 전향적 연구인 reality 연구에서 1,386명을 대상으로 평균 2.40 ± 0.48 mm의 평균 혈관을 가진 환자를 대상으로 701명은 cypher를 685명은

taxus를 삽입하여 8개월 시점에서 표적 부위의 재협착률을 1차 연구종료점으로 하여 10% 전후대로 두 군간의 차이가 없음을 보여주었다. 이렇듯 약물스텐트의 소개로 작은 혈관의 병변에 대한 성적도 점점 향상되고 있으나 아직까지 혈관크기는 스텐트 삽입 후 재협착의 중요한 예측인자로 남아 있다.

긴 병변에 대한 연구로는 taxus vi 연구에서 446명을 대상으로 taxus와 금속스텐트를 비교하였다. 9개월 시점에서 표적혈관재개통술은 taxus는 9.1% 대 금속스텐트는 19.4%, 주요 심장혈관사건은 6.8%대 18.9%로 월등히 약물스텐트에서 좋은 성적을 보였다. 지금까지의 연구 결과로는 약물용출성 스텐트의 도입으로 작은 혈관 및 긴 병변에 대한 중재시술의 적응증이 확대되었지만 장기간의 임상성적에 대한 연구 결과가 필요한 실정이다.

복제정맥(Saphenous Vein) 병변

복제정맥 병변에 대한 중재시술은 높은 재협착률과 낮은 성적으로 실제 임상에서 큰 문제로 대두되고 있다. Risc 연구는 cypher와 금속스텐트를 무작위, 이중맹검, 전향적으로 비교한 연구로 11.4%대 30.6%로 cypher 삽입으로 인해 복제정맥의 재협착률을 현저히 감소시켰다. 복제정맥에 대한 약물스텐트 삽입은 정맥의 다른 부위의 협착 및 장기적 안정성에 대한 데이터가 부족한 실정이나 현재까지의 데이터로 보면 장래는 밝은 실정이다.

ST절 상승 심근경색증

약물스텐트 사용에 있어서 아직까지도 정립이 되어 있지 않거나 테스트 되지 않은 분야가 바로 ST절 상승 심근경색증이다. 이는 혈전형성의 위험이 도사리고 있는 환경에서 약물스텐트의 사용이 안정성에 대해 의문이 계속 되고 있고 이 분야에서만큼은 더욱이 금속스텐트 사용이 재협착률이 높지 않다는 점이다. 그러나 급성 심근경색에서의 안정성 및 효율성에 대한 연구가 지속되었고 최근 유럽에서는 taxus가 적응증으로 인정받기에 이르렀다. Lemos 등은

186명을 대상으로 1차성 경피적 관동맥 중재술을 받는 급성 심근경색 환자에서 cypher의 사용이 금속스텐트에 비해 스텐트 혈전증은 차이가 없고 사망, 추가 심근경색, 표적혈관재개통술에서 30일째 유의한 감소를 보였다(비교위험도 0.52, $p=0.02$). Strategy 연구에서도 cypher를 사용한 군이 금속스텐트군에 비해 8개월째 사망, 추가 심근경색, 뇌졸중, 표적혈관재개통술의 빈도가 유의하게 감소함을 보여 주었다. 최근의 상반된 두개의 무작위 연구가 발표되었다. 700명의 급성 심근경색 환자를 대상으로 cypher와 금속스텐트를 비교한 typhoon 연구는 7.3%대 14.3%로 cypher가 표적혈관실패율을 유의하게 감소시켰고 스텐트 혈전증은 차이가 없었다. 반대로 620명을 대상으로 taxus와 금속스텐트를 비교한 passion 연구에서는 두 군간에 차이가 없었다. Passion에서는 관상동맥조영술을 다 하지 않아서 사건 발생률이 축소된 경향이 있는 반면, typhoon에서는 좌주간부 병변, 분지부 병변, 혈전이 풍부한 병변이 빠져 있고 시술까지의 시간도 좀 더 길다는 점이다. 하지만 두 연구에서 모두 약물스텐트의 표적병변재개통술은 비슷하게 낮은 것을 알 수 있다. 이태리에서 진행했던 sesame 연구에서는 320명의 환자를 cypher와 금속스텐트를 비교하였고 1년 시점에서 관동맥조영술상 표적혈관재개통술, 재협착률, 주요 임상사건 발생률 모두에서 cypher가 유의하게 낮음을 보고하였다. 또한 premier 연구에서는 thienopyridine을 약물스텐트 삽입 후 중지하였을 경우 30일째 사망률이 9배 증가함을 보고하였다. 현재 3,400명의 환자를 대상으로 taxus와 금속스텐트를 비교하는 horizons 연구가 진행되고 있다. 이상의 연구로 보면 급성 심근경색의 치료에 있어 약물스텐트의 사용은 고무적인 결과를 낳을 가능성이 크고 추후 잘 계획되고 적절한 검정력을 가지는 전향적인 임상연구를 통해 안정성과 유효성을 증명하는 것이 필요하리라 사료된다.

결론

관상동맥질환에서의 중재시술은 지난 1977년 소개된 이후 30년간 비약적인 발전을 거듭하여 왔다. 관동맥우회술

과 비교하여 치명적인 약점으로 지적되었던 재협착의 문제도 약물스텐트의 소개로 인해 그 한계를 극복할 가능성이 보이고 있다. 더불어서 당뇨병이 동반된 환자, 보호되지 않은 좌주간부병변, 급성 심근경색 환자, 작은 병변과 긴 병변 등 고위험 환자와 복잡한 병변에서의 약물스텐트에 대한 대규모 무작위 연구가 한창 진행되고 있어 머지 않은 장래에 이들을 포함하여 중재시술분야의 모든 부분에서 약물스텐트가 표준 기본 치료로 자리잡고 더 나아가 관상동맥우회술을 대체할 날이 멀지 않을 것으로 사료된다.

참고문헌

- Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 989-997.
- Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998-1008.
- Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabaté M, Suttrop MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schömig A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1030-1039.
- Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1020-1029.
- Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356: 1009-1019.
- Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y, Hopkins R, Tarride JE, Blackhouse G, Lazzam C, Cohen EA, Goeree R. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med* 2007; 357: 1393-1402.
- Slottow TL, Waksman R. Drug-eluting stent safety. *Am J Cardiol* 2007; 100(8B):10M-17M.
- Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, Thuesen L, Hauptman K, Marco J, Wijns W, Popma JJ, Koglin J, Russell ME. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005; 112: 3306-3313.
- Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbutė I, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerderks O, Rotevatn S, Niemelä M, Kervinen K, Jensen JS, Galløe A, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aarøe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjögren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Lassen JF, Thuesen L; for the Nordic PCI Study Group. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic Bifurcation Study. *Circulation* 2006; 114: 1955-1961.
- Buller CE, Dzavik V, Carere RG, Mancini GB, Barbeau G, Lazzam C, Anderson TJ, Knudtson ML, Marquis JF, Suzuki T, Cohen EA, Fox RS, Teo KK. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Circulation* 1999; 100: 236-242.
- Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Emanuelsson H, Albertsson P, Brekke M, Mangschau A, Endresen K, Kjekshus J. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1444-1451.
- de Lezo JS, Medina A, Pan M, Romero M, Segura J, Delgado A, Hernandez E, Ojeda S, Pavlovic D, Mazuelos F, Herrador J, Amador C. Drug-eluting stents for the treatment of chronic total occlusion: a randomized comparison of rapamycin versus paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2005; 112(S): II-477.
- Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, Mayer S, Pinićek S, Pache J, Dirschinger J, Schomig A. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113: 2293-2300.
- Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, Thuesen L, Hauptman K, Marco J, Wijns W, Popma JJ, Koglin J, Russell ME. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005; 112: 3306-3313.
- Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, Pepine CJ, King SB 3rd, Werner JA, Bailey SR, Overlie PA, Fenton SH, Brinker JA, Leon MB, Goldberg S. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts: Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 740-747.
- Van Langenhove. Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent implantation in diseased saphenous vein grafts: six-month angiographic, intravascular ultrasound, and clinical follow-up of the RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2423-2431.
- Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong AT, Arampatzis CA, Hoye A, McFadden E, Sianos G, Smits PC, van der Giesen WJ, de Feyter P, van Domburg RT, Serruys PW. Short-

- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 704-708.
18. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, Campo G, Ferrari F, Barbieri D, Cicchitelli G, McFadden EP, Merlini F, Ansani L, Guardigli G, Bettini A, Parrinello G, Boersma E, Ferrari R. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. JAMA 2005; 293: 2109-2117.
 19. Spaulding C. Trial to Assess the Use of the Cypher Stent in Acute Myocardial Infarction Treated With Balloon Angioplasty (the TYPHOON). Presented at: Scientific Sessions of the American College of Cardiology; 2006; Atlanta, Ga. Available at: <http://www.cardiosource.com/pops/trialSum.asp?trialID=1409>. Accessed July 26, 2006.
 20. Dirksen MT. Randomized comparison of paclitaxel eluting stent vs. conventional stent in STEMI (PASSION). Presented at: Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2006; Atlanta, Ga. Available at: <http://www.cardiosource.com/pops/trialSum.asp?trialID=1410>. Accessed July 26, 2006.
 21. Menichelli M. Sirolimus-eluting Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI trial). Presented at: Scientific Sessions of the Paris Course on Revascularization; 2006; Paris, France. Available at: http://www.tctmd.com/csportal/appmanager/tctmd/main?_nfpb=true&_pageLabel=TCTMDCContent&hdCn=1411806. Accessed July 27, 2006.
 22. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, Messenger JC, Khanal S, Peterson ED, Bach RG, Krumholz HM, Cohen DJ. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. Circulation 2006; 113: 2803-2809.



Peer Reviewers Commentary

본 논문은 관상동맥 질환의 치료에 사용되고 있는 중재치료 시술의 현재까지 발전 과정, 문제점 및 미래의 발전 방향을 포괄적이면서도 심도있게 정리한 논문이다. 특히 현재 세계적으로 널리 사용되고 있는 약물방출스텐트는 과거에는 시술하기 어려운 복잡병변과 고위험군 환자에서도 우수한 효능을 나타내어 관동맥 중재술은 또 한번의 전환기를 맞이했다고 할 수 있다. 필자가 지적하였듯이 아직은 재협착, 스텐트 혈전증과 같은 예측이 어려운 합병증이 문제가 되고 있다. 그러나 1년 이상의 적절한 항혈소판제의 투여를 포함한 여러가지 임상지침이 계속적으로 제시되고 있으며 한편으로는 새로운 약물방출그물망의 개발이 가속화 되고 있다. 가까운 미래에는 약물방출스텐트 시술이 대부분의 관상동맥 질환에 표준 치료로 자리매김할 것으로 기대 된다. 예컨대 최근 발표된 필자의 논문에 따르면 아직까지 관상동맥우회술이 적응증으로 되어있는 보호되지 않은 좌주간부 병변에서도 관상동맥우회술과 약물방출그물망 시술이 장기간의 환자 생존율에 차이가 없음이 증명되었다.

[정리: 편집위원회]