

관상동맥의 중재술 후 Aspirin, Ticlopidine과 Cilostazol의 다제 병합 경구용 항혈소판응집 약물치료

관동대학교 의과대학 명지병원 내과학교실¹, 월레스 기념 부산 침례병원 내과학교실 심혈관센터²
변기현¹ · 심재광² · 민상조² · 전수진² · 김종현²

The Multiple Combined Oral Platelet Aggregation Inhibitors of Aspirin, Ticlopidine and Cilostazol after PCI

Ki Hyun Byun, MD¹, Jae Kwang Shim, MD², Sang Jo Min, MD²,
Su Jin Jeon, MD² and Jong Hyun Kim, MD²

¹Cardiovascular Center, Cardiology Division, Department of Internal Medicine Myongji Hospital,
Kwandong University College of Medicine, Koyang, ²Wallace Memorial Baptist Hospital, Busan, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Along with intracoronary stenting, medications, such as Ca⁺⁺ channel blocker, nitric oxide and some platelet aggregation inhibitors, have contributed to the reduction of coronary restenosis. However, restenosis still remains as a challenging dilemma, with a frequency of 20–50%. Aspirin and ticlopidine are known as a standard anti-platelet regimen following PCI, but cilostazol is a comparably effective drug, which has a different mechanism to that of ticlopidine. It is unknown if the triple combination of aspirin, ticlopidine and cilostazol could further reduce adverse events and restenosis. **Subjects and Methods :** The clinical and angiographic data, which had been collected after PCIs at Wallace Memorial Baptist Hospital, between Jan. 2000 and Dec. 2001, were retrospectively analyzed. The patients had taken either aspirin+ticlopidine or aspirin+ticlopidine+cilostazol, and the clinical observation and follow-up angiography was completed for 6 months. There were 111 (66 males) and 87 (male : 57) in the aspirin+ticlopidine and aspirin+ticlopidine+cilostazol groups, respectively. The rates of major adverse cardiovascular events (MACE) and restenosis were compared during the follow-up period. **Results :** The frequency of MACE was similar, without a significant increase in the side effects during the follow-up period. The restenosis and target lesion revascularization (TLR) rates were significantly decreased in the triple combination therapy group (37.2% vs. 21.9%, p=0.006, 29.8% vs. 14.1%, p=0.008). **Conclusion :** This study showed that this triple combination of platelet aggregation inhibitors is a good combination therapy for the reduction of restenosis. It is suggested that these effects were probably due to more potent platelet inhibition by the multi-directional mechanism in addition to coronary vasodilation effect. (Korean Circulation J 2004;34(5):443-450)

KEY WORDS : Platelet aggregation inhibitors ; Cilostazol ; Coronary restenosis.

논문접수일 : 2003년 8월 28일

수정논문접수일 : 2003년 12월 11일

심사완료일 : 2004년 1월 9일

교신저자 : 변기현, 412-270 경기도 고양시 덕양구 화정동 672-24 관동대학교 의과대학 명지병원 내과학교실

전화 : (031) 810-5114, 6771, 6770 · 전송 : (031) 810-6784 · E-mail : byun337@netian.com

서 론

경피적 관상동맥 재관혈술(percutaneous coronary revascularization)에서 관동맥내 스텐트의 선택적 삽입의 도입은 시술의 성공율을 향상시키고, 급성 혈관폐쇄와 관련된 심장사고 발생율의 감소에 기여하여³⁾ 널리 보편화되어 사용하고 있다. 그러나 관동맥 스텐트가 알려진 초기에는 스텐트내 혈전의 발생으로 인한 아급성 혈관폐색(subacute closure)이 20% 정도에서 발생하여 시술의 큰 제한점이 되었다.⁴⁾ 그러나, Heparin과 함께 aspirin, ticlopidine의 항혈소판 치료제가 관동맥 성형술후 급성 혈관폐색의 발생율을 1~2%로 감소시켜⁵⁾ 경피적 관동맥 중재술(percutaneous coronary intervention, PCI) 후 표준적인 항혈소판 치료제로 사용되고 있다. 그러나 경피적 관동맥 중재 시술후의 만성 재협착(chronic restenosis)은 스텐트 제작기술의 발전과 새로운 치료약의 개발로 점차 감소되는 추세에 있으나 아직도 20~50%의 빈도로 발생하여 시술과 관련된 중대한 문제로 남아있다.⁶⁾ 최근에 혈관내 초음파(intravascular ultrasound, IVUS)를 이용하여 경피적 관동맥 중재시술 후 만성 재협착의 기전에 대해 연구한 바에 의하면 교착성 재형성(constrictive remodeling)뿐 아니라, 혈관의 신생내막 과형성(neointima hyperplasia)이 중요하다고 보고되었다.⁷⁾ 관상동맥의 풍선 확장 시술 후 혈관벽내 조직 인자(tissue factor)가 급작스럽게 노출되어 혈소판을 활성화시키면 platelet derived growth factor(PDGF)를 비롯한 성장 인자를 분비하여 평활근 세포의 증식과 이동을 촉진하므로 혈소판의 억제는 재협착 방지에도 중요한 역할을 한다.⁸⁾ Cilostazol(Otsuka® Pharmaceutical Co, Ltd)은 선택적인 phosphodiesterase type III의 억제제로서 c-AMP의 혈소판내 농도를 증가하는 작용을 가진 항혈소판 약물로 알려져 있다.⁹⁾¹⁰⁾ 그 외에도 동물 실험에서 혈관 확장 능력과¹¹⁾ 함께 손상된 동맥 혈관의 내막세포의 증식을 억제작용이 있다고 보고되어 있다.¹²⁾¹³⁾ 경피적 관동맥 중재술 후 Cilostazol은 aspirin에 비해 재협착과 표적 병소 재개통술(TLR, target lesion revascularization)을 더욱 낮추었다고 보고되었고,¹⁴⁾ aspirin+cilostazol 병합치료는 aspirin+ticlopidine의 병합치료에 비해 항혈전 효과와 임상적인 안전성에서 비슷

한 결과를 보였다.¹⁵⁾ 그러나 aspirin+ticlopidine+cilostazol의 다제 병합치료가 현재까지 표준 항혈소판 치료로 알려진 aspirin+ticlopidine에 비해 재협착 예방에 대한 상승 효과가 있는지에 대해서는 아직 알려진 바가 없다.

대상 및 방법

2000년 1월부터 2001년 12월까지 2년간 월레스 기념 부산 침례병원에서 경피적 관상동맥 풍선확장술 및 스텐트 삽입술을 시행받은 환자중 aspirin+ticlopidine 또는 aspirin+ticlopidine+cilostazol의 항혈소판 약물 치료를 받았던 198명(남자 123명)을 대상으로 후향적 자료분석을 하였다. 환자 중 심인성 쇼크, 급성 심근경색, 관동맥 우회로 이식수술의 과거력, 만성적인 항응고제 치료, 관상동맥 시술시 스텐트 삽입을 시행하지 않은 경우, 항혈소판 제제 투여의 금기증, 심한 신부전, 간 기능 장애, 혈소판 감소증(<150,000/mm³), 백혈구 감소증(<3,000/mm³) 환자는 배제하였다. 관동맥 조영술 검사에서 표적혈관의 직경이 2.5 mm 이상으로, 혈관 조영검사에서 경피적 관동맥 중재술이 성공적이었던 환자 중 aspirin(>6개월)+ticlopidine(1~2개월), aspirin(6개월)+ticlopidine(1~2개월)+cilostazol(>6개월)의 항혈소판 치료를 받은 환자를 연구 대상으로 하였다. Aspirin 100 mg 1일 1회, cilostazol 50 mg 1일 2회, ticlopidine 250 mg 1일 2회 경구를 통해 투여하였다. 성공적인 시술 후 6개월 이상의 임상적 관찰과 6개월 후 추적 관상동맥 조영술을 완료한 환자에서 임상기록의 검토와 관상동맥 조영술의 자료를 분석하였다. 약물 치료 중 중대한 부작용이 발생한 경우 즉시 중단하였고, 그 외의 통상적인 약물치료로는 지질 강하제, ACE 억제제 등의 약물을 임상적 적응증에 따라 두군에서 균등하게 사용되었다.

스텐트 삽입시술

시술 전 전처치를 위한 항혈소판 제제를 비롯한 약물 치료는 적어도 시술 3일 전부터 경구를 통해 투여되었다. 시술 직전 heparin 10,000 단위를 천자부위의 요를 또는 대퇴동맥을 통해 일시 주입하였고, 시술의 소요시간이 1시간 초과 때마다 5,000 단위를 추가로 주

입하였다. 관동맥 성형술에서 사용된 스텐트는 병변의 굴곡, 병변의 길이, 석회화, 주요 가지혈관의 상태를 고려하여 시술자의 판단에 의해 5종류의 스텐트(AVE S670, Mac, Jo, BX velocity, Radius stent) 중 선택하였다. 스텐트 삽입전에 표적병소 부위에 일차적 풍선확장을 실시한 후 적정압력으로 스텐트를 장착하였고, 그 후 혈관 조영술에서 성공적 결과를 얻기 위해 시술자의 판단에 따라 부가적 고압력 풍선확장을 스텐트 장착부위에 추가적으로 시행하기도 하였다. 시술후 혈관 조영검사에서의 성공적인 시술결과의 정의는 관상동맥 협착도의 정량적 분석(QCA)에서 직경 잉여 협착비가 30% 미만이고, 혈류의 지장을 초래할 정도의 혈관벽 박리가 없으며, 혈류의 속도가 TIMI grade III를 유지한 경우로 정의하였다.

정량적 관동맥의 측정

1명의 경험있는 시술자와 1명의 보조술자에 의해 시술후 혈관 조영술 결과를 정량적으로 분석하였다. 기준 혈관의 직경에 대한 표적혈관의 직경 협착도비를 QCA software(Phillips®, U.S.A)를 이용하여 시술전과 후, 6개월 뒤 추적 관동맥 조영술에서 정량적으로 측정하였다.

임상적 주적관찰

모든 환자는 정기적인 간격으로 외래에서 문진 및 신체검사를 실시하였고, 시술 후 6개월에 추적 관상동맥 조영술을 실시하였다. 추적 관찰 중 주요심장 관련사건

(사망, 심근경색의 재발, 뇌경색 또는 뇌출혈, 관동맥 우회로 이식술)과 약물 치료와 관련된 부작용의 발생 여부를 관찰하였다. 추적 기간 중 새로운 심근 경색의 발생은 심전도상 2개 이상의 연속된 전기유도에서 새로운 Q파가 발생하거나, ST 분절이 1 mVol 이상 상승되고 혈청검사에서 creatinine kinase가 정상 상한치의 3배 이상 상승한 경우로 정의하였다. 뇌출혈 또는 장출혈 등의 약재와 관련된 심각한 부작용이 발생된 경우와 주요 심장 관련사건이 발생율과 관동맥 풍선 확장 시술의 6개월 후 추적 관상동맥 조영술을 실시하여 재협착율을 비교하였다.

통계 및 자료분석

모든 자료는 평균±표준 오차로 표시하였고, 관상동맥 협착도의 정량적 분석을 통해 얻은 자료는 paired t-test를 실시하여 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의성으로 인정하였다.

결 과

대상 환자의 특성

2001년 1월부터 2002년 12월까지 24개월간의 관동맥 성형술 후 aspirin, ticlopidine, cilostazol의 항혈소판 치료를 치료를 받았던 대상 환자는 198명(남자 : 123명)이었다. 이 중 aspirin+ticlopidine 치료군은 198명(남자 66명, 59.5%)이었고, aspirin+ticlopidine+cilostazol의 치료군은 87명(남자 57명, 65.5%)이었다.

Table 1. Baseline characteristics of the patients

| Patients characteristics (total n=198) | Aspirin and ticlopidine (n=111) | Aspirin, ticlopidine and cilostazol (n=87) | p |
|---|------------------------------------|---|----|
| Age (yr.) | 60 ± 10 | 60 ± 9 | NS |
| Male (%) | 66 (59.5) | 57 (65.5) | NS |
| Diabetes mellitus (%) | 26 (23.4) | 19 (21.8) | NS |
| Hypertension (%) | 42 (37.8) | 41 (47.1) | NS |
| Total cholesterol (mg/dL) | 206.7 ± 48.0 | 194.6 ± 39.7 | NS |
| Smoking (%) | 51 (46.0) | 39 (44.8) | NS |
| Effort angina (%) | 31 (27.9) | 28 (32.2) | NS |
| Unstable angina (%) (class III or IV) | 71 (64.0) | 48 (55.2) | NS |
| Previous MI (%) | 9 (8.1) | 11 (8.5) | NS |
| Previous PCI (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | NS |
| Previous CABG (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |

MI: myocardial infarction, PCI: percutaneous coronary intervention, CABG: coronary artery bypass graft, N: number of enrolled patients, NS: not significant, Plus-minus symbol: mean ± standard deviation (SD)

평균 연령은 각각 60세로 두 군간에 차이가 없었다. 고 혈압, 당뇨 등의 동맥경화에 의한 관상동맥 협착성 질환의 주요 위험인자의 빈도에서도 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1). 관동맥 조영술에서 표적병소는 aspirin+ticlopidine 치료군이 148 곳 이었고 aspirin+ticlopidine+cilostazol의 치료군은 128 곳 이었다. 각 병소의 풍선확장 성형술에 관련된 결과는 각각 다음과 같았다(Table 2, 3). 추적 관상동맥 조영술에서 aspirin+ticlopidine+cilostazol군의 표적혈관 최소 혈관직경이 통계적으로 유의하게 커졌으며(2.0 ± 1.2 mm, 2.3 ± 1.1 mm, $p=0.01$), 재협착율도 낮았다(37.2%, 21.9%, $p=0.006$). 또한 표적혈관의 재협착으로 인한 재관혈술의 실시율도 다제병합 치료군에서 29.8%와 14.1%로 유의하게 낮았다($p=0.008$). 그러나 표적혈관이 아닌 타 병소부위의 협착도의 악화로 인한 재관혈술율은 13.5%와 11.7%로 통계적으로 의의있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 1). 각 군에서 투약 기간중 약물의 부작용으로 인해 수혈이 필요하거나 환자의 활력증후에 영향을 미치는 중요장기의 출혈은 관찰되지 않았고, 혈관 천자부위를 비롯한 경미한 출혈에서 다제 병합 치료군에서 10명(9.0%)과 6명(6.9%)로 유의한 차이는 없으

나 비교적 낮은 경향을 보였다($p=0.054$) (Table 4).

고 칠

Cilostazol은 일본에서 개발된 새로운 항혈소판 약물로써,⁹⁾ 내막이 박리된 쥐의 경동맥 혈관이나 stent를 장착한 개의 요골동맥에서 신생 내막증식을 억제하는 작용이 있다고 보고되어 있다.¹²⁾¹³⁾ 또한, 임상연구에서

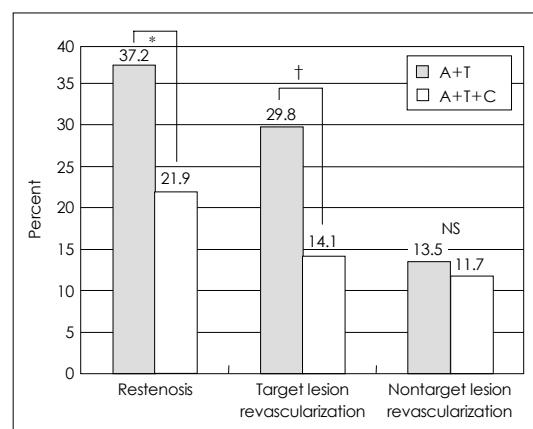


Fig. 1. *: $p=0.006$, †: $p=0.008$.

Table 2. Baseline angiographic characteristics of target lesions

| Lesion characteristics (total n=276) | Aspirin and ticlopidine (n=148) | Aspirin, ticlopidine and cilostazol (n=128) | p |
|---|------------------------------------|--|----|
| Target Lesion site (%) | | | NS |
| LAD | 67 (45.3) | 59 (46.1) | |
| Diagonal br. | 5 (3.4) | 4 (3.1) | |
| LCX | 33 (22.3) | 17 (13.3) | |
| OM br. | 6 (4.1) | 4 (3.1) | |
| RCA | 36 (24.3) | 41 (32.0) | |
| Lt main | 1 (0.6) | 3 (2.3) | |
| Reference diameter (mm) | 3.07 ± 0.4 | 3.08 ± 0.4 | NS |
| Lesion length (mm) | 18.1 ± 5.9 | 17.8 ± 5.6 | NS |
| ACC/AHA class (%) | | | NS |
| A | 1 (0.7) | 3 (2.3) | |
| B1 | 40 (27.0) | 28 (21.9) | |
| B2 | 75 (50.7) | 67 (52.3) | |
| C | 32 (21.6) | 30 (23.4) | |
| IRA (%) | 13 (39.3) | 11 (40.0) | NS |
| Bifurcation (%) | 15 (10.1) | 16 (12.5) | NS |
| Ostial lesion (%) | 7 (4.7) | 9 (7.0) | NS |

LAD: left anterior descending, LCX: left circumflex, OM: obtusus marginal, RCA: right coronary artery, ACC/AHA: American college of cardiology/American heart association, IRA: infarct related artery, N: number of enrolled target lesion, NS: not significant, Plus-minus symbol: mean \pm standard deviation (SD)

Table 3. Procedure and follow-up angiographic characteristics

| Lesion characteristics (total n=268) | Aspirin and ticlopidine (n=148) | Aspirin, ticlopidine and cilostazol (n=128) | p |
|---|------------------------------------|--|--------|
| Before procedure | | | |
| Ref. diameter (mm) | 3.07 ± 0.4 | 3.08 ± 0.4 | NS |
| MLD (mm) | 0.3 ± 0.2 | 0.3 ± 0.1 | NS |
| Diameter stenosis (%) | 90.5 ± 5.8 | 91.3 ± 4.4 | NS |
| During procedure | | | |
| Stent number | | | NS |
| 1 | 133 (89.9) | 106 (82.3) | |
| 2 | 15 (10.1) | 20 (15.6) | |
| 3 | 0 (0.0) | 2 (1.6) | |
| BA ratio | 1.03 ± 0.05 | 1.03 ± 0.04 | NS |
| Adjunctive balloon | 22 (14.9) | 23 (18.0) | NS |
| After procedure | | | |
| MLD (mm) | 3.1 ± 0.4 | 3.1 ± 0.4 | NS |
| Diameter stenosis (%) | -1.5 ± 4.5 | -1.6 ± 3.8 | NS |
| Acute gain (mm) | 2.8 ± 0.4 | 2.9 ± 0.4 | NS |
| Procedural success (%) | 148 (100.0) | 128 (100.0) | NS |
| Follow-up angio | | | |
| Target lesion | | | |
| MLD (mm) | 2.0 ± 1.2 | 2.3 ± 1.1 | 0.01* |
| Diameter stenosis (%) | 35.8 ± 36.2 | 24.1 ± 33.1 | 0.058 |
| Loss index | 0.4 ± 0.38 | 0.3 ± 0.37 | 0.056 |
| Restenosis (%) | 55 (37.2) | 28 (21.9) | 0.006* |
| Revascularization | | | |
| Target lesion | 44 (29.8) | 18 (14.1) | 0.008* |
| Non-target lesion | 20 (13.5) | 15 (11.7) | NS |

Acute gain: (immediate post-procedure MLD-baseline MLD) at target lesion, Loss index: (immediate post-procedural MLD-follow-up MLD/acute gain). *: p<0.05. MLD: minimal luminal diameter, BA: balloon artery

Table 4. Clinical follow-up results

| Total patients (n=198) | Aspirin and ticlopidine (n=111) | Aspirin, ticlopidine and cilostazol (n=87) | p |
|--------------------------|------------------------------------|---|-------|
| F/U interval (Mo.) | 5.3 ± 1.8 | 5.9 ± 1.5 | NS |
| F/U rate | 111 (100.0) | 87 (100.0) | |
| Ex-smoking (%) | 17 (33.3) | 18 (46.2) | NS |
| Angina Sx (%) | 32 (28.8) | 23 (26.4) | NS |
| MACE (%) | | | |
| MI | 5 (4.5) | 2 (2.3) | NS |
| CABG | 0 (2.7) | 1 (1.4) | NS |
| CVA | 1 (0.9) | 0 (0.0) | NS |
| Death | 0 (0.0) | 0 (0.0) | NS |
| Side effect (%) | | | |
| Major bleeding | 0 (0.0) | 0 (0.0) | NS |
| Minor bleeding including | 10 (9.0) | 6 (6.9) | 0.054 |
| Vascular complication | | | |

MACE: major adverse cardiovascular event, MI: myocardial infarction, CABG: coronary artery bypass graft, CVA: cerebrovascular accident

DCA(directional atherectomy)나 스텐트를 이용한 경피적 관동맥 중재시술 후에 만성 재협착을 감소시키는 잠재력이 있는 것으로 보고되었다.¹⁶⁾¹⁷⁾ 관상동맥의 풍선확장 시술 후에서도 aspirin과 비교하여 만성 재협착 방지 효과가 우월한 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 이러한 효과적인 약물치료로 향상된 관상동맥 재관혈술의 임상 결과에도 불구하고 10~20%에 달하는 시술 후 심장관련 사고발생율은 여전히 남아있다. 그러나 작용기전이 다른 여러 약물을 병합치료하면 재협착을 방지하는 면에서 상승효과를 유발할 것으로 예상되어 심장관련 사고와 재관혈술율을 감소함으로 비용적인 면에서나 환자의 삶의 질적인 면에서도 향상시킬 것으로 예상되었다. 그리고 기존의 연구에서 aspirin과 cilostazol, 또는 aspirin+ticlopidine과 aspirin+cilostazol의 재협착 방지 효과를 비교한 연구는 많았으나 aspirin+ticlopidine+cilostazol과 같이 여러 약물을 병합치료한 경우 효과가 우월한지에 대한 비교 연구는 없었다. 약력학적인 면에서 aspirin, ticlopidine과 cilostazol은 혈소판의 응집을 억제하는 기전이 다르다. 첫째, aspirin은 세포막의 구성 성분인 arachidonic acid가 thromoxane A2로 전환시키는 첫 번째 작용효소인 cyclooxygenase를 차단한다. 원초적인 세포인 혈소판은 다시 효소의 활성을 를 복원시키기 위한 단백질 형성 능력이 없으므로 혈소판의 생존 기간동안 영구적으로 cyclooxygenase의 활성도가 차단된다.¹⁸⁾ 또한, 고농도의 aspirin은 혈관확장 작용을 가진 prostacyclin의 형성을 억제하여 항혈전의 상반된 작용을 나타내나 thromboxane A2 형성억제에 의한 항혈전 작용이 더 우세한 효과를 가진다.¹⁹⁾ 둘째로, ticlopidine은 ADP(adenosine diphosphate) 수용체 길항제로써 주된 작용기전은 혈소판의 2-methylthio-ADP-binding receptor를 억제하여 ADP에 의한 혈소판의 활성을 억제하는 것이며, 이차적으로 혈소판의 glycoprotein IIb/IIIa 수용체의 fibrinogen binding site가 ADP에 의해 외벽으로 노출이 유도되는 것을 억제하는 기전을 가진다.²⁰⁾ 셋째, cilostazol은 경구 투여시 10.5 ± 4.4 hr.의 반감기를 가진 cilostamide (2-oxoquinolone) 유도체이다.¹⁰⁾ Cilostazol의 주된 작용기전은 혈소판이나 평활근 근육 세포내에서 type III phosphodiesterase 의 활성을 억제하여 c-AMP (cyclic adenosine monophosphate)의 가수분해를 차단하고 세포내 농도를 증가시킨다.¹¹⁾¹²⁾ c-AMP는 주

로 세포내 c-AMP dependent protein kinase의 형성을 촉진하여 세포내 Ca^{++} ion의 농도를 낮춤으로써 혈소판의 응집 억제와 혈관 이완작용을 나타낸다.¹⁰⁾ 세포내 c-AMP는 평활근 세포내 저장 과립으로 부터 Ca^{++} 의 분비를 억제하여 수축 단백질의 기능을 억제하므로 혈관을 이완시킨다고 알려져 있다.¹¹⁾ 또한, cilostazol은 aspirin과 달리 항혈전 및 혈관 확장능력을 가진 prostaglandin I₂의 형성을 억제하지 않으며 직접적인 혈관 혈관이완 효과는 관상동맥 풍선 확장 시술후 혈관의 elastic recoil을 감소시키고 실험적으로는 혈관내 평활근의 증식과 성장을 억제한다고 보고되어 있다.²²⁾ 생체내 또는 생체외 실험에서 cilostazol의 항혈전 효과는 aspirin, dipyridamole, ticlopidine보다 10~30배 정도 강력하고,¹¹⁾ 그 효과는 경구 투여 후 6시간 내에 나타나며 중지 후 48시간 내에 응집력이 회복된다고 알려져 있다.²³⁾ 또한 ticlopidine과는 달리 백혈구 감소증과 같이 심각한 부작용은 없어 시술 후 6개월 이상 지속적으로 사용할 수 있는 비교적 안전한 약물이다. 따라서 경피적 관상동맥 중재술후 내피 세포의 손상으로 인해 혈소판이 급속히 활성화되는 시기로 부터 내피 세포의 복원 후 신생혈관내막(neointima)의 증식이 일어나는 시기까지 지속적으로 투여가 가능한 항혈소판 약물이다. 경피적 관상동맥 중재술후 풍선으로 인해 손상된 내피세포(endothelial cell)가 다시 형성되기 전 초기 단계에는 세가지 약물로 복합치료를 하고, 그 이후에는 aspirin과 cilostazol만 계속 유지하는 항혈소판 치료법은 본 연구 결과에 따르면 재협착율의 감소뿐만 아니라 표적혈관의 재관혈술율도 유의하게 감소시켰다. 이것은 cilostazol의 작용 기전상 혈관 이완작용과 보다 강력한 시술 후 초기에 항혈소판 작용이 스텐트 삽입후 관상 동맥 재협착의 기전에서 가장 중요한 신생 내막형성의 억제에 기존의 치료법보다 더욱 강력하게 작용하기 때문으로 추측한다. 그러나 본 연구의 문제점으로 첫 번째, 전향적인 방법을 통한 연구가 아니라는 점이다. 둘째로, 혈관내 재협착을 측정하는 좀더 정확한 방법인 혈관내 초음파 검사를 이용하여 신생내막 증식의 정도를 정량적으로 측정하지 않았다는 점이다. 셋째로, 복합 치방의 항혈소판 치료를 했을 때 임상적으로 우월한 혈소판 억제의 정도를 정량적으로 표시하는 검사가 없었다는 점이다. 그러나 본 연구 의하면 결론적으로 임상적인 우월한 효과를 나타내었으므로, 향후 전향적인

대규모 연구와 혈소판 억제의 정도를 같이 측정하여 연구를 할 필요가 있다고 생각한다. 또한, 허혈성 심질환에서 관상 동맥의 재관혈술 후 고질적으로 남아 있는 재협착에 관한 문제를 해결하기 위한 다방면의 시도중의 가장 용이한 방법의 하나이다. 이 약물 치료법 또한 Drug eluting stent 등과 더불어 여러가지 재협착을 방지하기 위한 치료로 병합했을 때 가장 좋은 임상적 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

관상동맥내 스텐트술과 더불어 칼슘 길항제, Nitrate 와 항혈소판 약물들은 경피적 관동맥 중재술후의 임상적인 결과와 재협착을 감소시키는데 기여하여 널리 보급되어 왔다. 그러나 현재까지 만성 재협착이 20~50%의 발생 빈도로 남아있어 여전히 반복적 관동맥 재관혈술이 불가피하여 시술의 제한점으로 알려져 있다. Cilostazol은 aspirin이나 ticlopidine에 비해 항혈소판 작용이 강력하고 백혈구 감소증과 같이 심각한 부작용은 없어, 경피적 관동맥 중재술후 혈소판이 활성화되는 급성기로부터 혈관 신생내막의 과증식으로 인한 재협착이 주로 일어나는 시술 후 6개월 이상 지속적으로 사용할 수 있는 비교적 안전한 약물이다. Aspirin, ticlopidine과 cilostazol을 다제 병합 혈소판 치료를 하였을 때 만성 재협착을 감소 효과가 증가되는지에 대한 기존에 알려진 연구가 없어, 이에 저자 등은 관상동맥 풍선확장과 스텐트 삽입 후 심장관련 사고의 발생율과 혈관 조영검사 결과에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방 법 :

Wallace 기념 침례병원에서 2000년 1월부터 2001년 12월까지 24개월간 관동맥 조영술 및 풍선확장과 스텐트삽입술을 시행받았던 198명(평균 연령 : 60 ± 9 세, 남자 : 123명)의 환자를 aspirin+ticlopidine 치료군과 aspirin+ticlopidine+cilostazol 치료군으로 나누어 임상경과 기록과 추적 관동맥 조영술의 결과를 후향적으로 비교 분석하였다.

결 과 :

심장관련 사고의 발생율은 두 치료군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 주요장기의 대량출혈을 비롯한 약제와 관련된 중대한 부작용은 두군에서 발생하

지 않았고, 천자부위의 소량 출혈의 발생빈도는 다제 병합치료군에서 낮은 경향을 보였다. 그리고 경피적 관동맥 중재술후 6개월 뒤 시행한 관동맥 조영술의 결과에서 관상동맥 치료부위의 50% 이상의 관재협착이 발생할 확률과 이로 인한 반복적 재관혈술의 시술율이 통계적으로 유의하게 다제 병합 치료군에서 낮은 결과를 보였다. 그러나 관상동맥의 치료부위가 아닌 50~75%의 중간정도 협착 병변의 악화로 인한 재관혈술 비율은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.

결 론 :

본 연구의 결과로는 다제 병합 항혈소판 치료는 현재 까지 표준적인 치료로 알려진 aspirin+ticlopidine 치료에 비해 만성 재협착 방지에서 더 우월한 결과를 보였으며, 다제 병합치료와 관련된 부작용에서도 유의한 차이가 없어 2제 병합치료에 대비할 만한 항혈소판 치료로 보였다. 이러한 효과는 이론적으로 기전이 다른 약물의 다제 병합으로 혈소판 억제의 상승 효과와 부가적인 혈관 확장작용으로 인한 것으로 추측된다. 그러나 본 연구는 대상 환자의 규모가 작고 전향적 연구가 아니어서 향후 전향적 무작위 비교 연구가 필요할 것이다.

중심 단어 : 혈소판응집 억제제 ; Cilostazol ; 관동맥 재협착.

REFERENCES

- Hillegas WB, Ohman EM, Leimberger JD, Calif RM. A meta-analysis of randomized trials of calcium antagonists to reduce restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1994;73:835-9.
- Lablanche JM, Grollier G, Lusson JR, Bassand JP, Drobinski G, Bertrand B, Battaglia S, Desveaux B, Juilliere Y, Juliard JM, Metzger JP, Coste P, Quiret JC, Dubois-Randé JL, Crochet PD, Letac B, Boschat J, Virot P, Finet G, le Breton H, Livarek B, Leclercq F, Beard T, Giraud T, Bertrand ME. Effect of the direct nitric oxide donors linsidomine and molsidomine on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1997;95:83-9.
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeney F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel M. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489-95.
- Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, Hamasaki N, Horiuchi H, Ohishi H. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616-23.

- 5) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambrolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, William DO, Pocock SJ, Kuntz RE. *A clinical trial comparing three anti-thrombotic regimens after coronary artery stenting.* *N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
- 6) Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JH, ten Katen HJ, van Es GA, Hugenholtz PG. *Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon: a quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months.* *Circulation* 1988;77:361-71.
- 7) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. *Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study.* *Circulation* 1996;94:35-43.
- 8) Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH, Montani AS, Reidy MA, Ross R. *Inhibition of neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty by antibody to PDGF.* *Science* 1991;253:1129-32.
- 9) Nishi T, Tabusa, F, Tanaka T, Shimizu T, Kanbe T, Kimura Y, Nakagawa K. *Studies on 2-oxoquinolone derivatives as blood platelet aggregation inhibitors: II. 6-/3-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl) propoxy-1-, 2-dihydro-2-oxoquinolone and related compounds.* *Chem Pharm Bull* 1983;31:1151-7.
- 10) Kimura Y, Tani T, Kanbe T, Watanabe K. *Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis.* *Arzneimittelforschung* 1985;35:1144-9.
- 11) Tanaka T, Ishikawa T, Hagiwara M, Onoda K, Itoh H, Hidaka H. *Effect of cilostazol, a selective cAMP phosphodiesterase inhibitor on the contraction of vascular smooth muscle.* *Pharmacology* 1988;36:313-20.
- 12) Matsumoto Y, Tani T, Watanabe K, Kimura Y. *Effects of cilostazol, an antiplatelet drug, on smooth muscle cell proliferation after endothelial cell denudation in rats.* *Jpn J Pharmacol* 1992;58:284.
- 13) Kubota Y, Kichikawa K, Uchida H, Maeda M, Nishimine K, Makitani S, Sakaguchi S, Yoshioka T, Ohishi H, Kimura Y, Yoshikawa T. *Pharmacologic treatment of intimal hyperplasia after metallic stent placement in the peripheral arteries.* *Invest Radiol* 1995;30:532-7.
- 14) Tsuchikane E, Fukuhara A, Kobayashi T, Kirino M, Yamasaki K, Kobayashi T, Izumi M, Otsuji S, Tateyama H, Sakurai M, Awata N. *Impact of cilostazol on restenosis after percutaneous coronary balloon angioplasty.* *Circulation* 1999;100:21-6.
- 15) Yoon Y, Shim WH, Lee DH, Pyun WB, Kim IJ, Jang Y, Cho SY. *Usefulness of cilostazole versus ticlopidine in coronary artery stenting.* *Am J Cardiol* 1999;84:1375-80.
- 16) Tsuchikane E, Katoh O, Sumitsuji S, Fukuhara A, Funamoto M, Otsuji S, Tateyama H, Awata N, Kobayashi T. *Impact of cilostazol on intimal proliferation after directional coronary atherectomy.* *Am Heart J* 1998;135:495-502.
- 17) Kunishima T, Musha H, Eto F, Iwasaki T, Nagashima J, Masui Y, So T, Nakamura T, Oohama N, Murayama M. *A randomized trial of aspirin versus cilostazol therapy after successful coronary stent implantation.* *Clin Ther* 1997;19:1058-66.
- 18) Gersh BJ, Opie LH. *Antithrombotic agents: platelet inhibitors, anticoagulants and fibrinolytics.* In: *Drugs for the heart.* 3rd ed. WB Saunders Co: Philadelphia: 1991. p.217-46.
- 19) Fuster V, Dyken ML, Volkonas PS, Hennekens C. *Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease.* *Circulation* 1993;87:659-75.
- 20) Hardisty RM, Powling MJ, Nokes TJ. *The action of ticlopidine on human platelets: studies on aggregation, secretion, calcium metabolism and membrane glycoproteins.* *Thromb Haemost* 1990;64:150-5.
- 21) Okuda Y, Kimura Y, Yamashita K. *Cilostazol.* *Cardiovasc Drug Rev* 1993;11:451-65.
- 22) Takahashi S, Oida K, Fujiwara R, Maeda H, Hayashi S, Takai H, Tamai T, Nakai T, Miyabo S. *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.
- 23) Yasunaga K, Mase K. *Antiaggregatory effect of cilostazol and recovery of platelet aggregability in patients with cerebrovascular disease.* *Arzneimittelforschung* 1985;35:1189-92.