

# 항혈소판제 치료의 최신 지견

주 승 재

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

## Abstract

### Recent progress on antiplatelet therapy

Seung-Jae Joo

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

The main pathogenesis of myocardial infarction and ischemic stroke is the arterial thrombosis which develops on the surface of a ruptured atheromatous plaque or damaged endothelium. Platelets are major cellular components of arterial thrombosis. Several antiplatelet drugs, which interfere with certain steps in the activation process, are prescribed for the secondary or primary prevention of cardiovascular events. Recent clinical trials indicate that the benefits of aspirin treatment in the primary prevention vary by sex. Aspirin therapy reduced the risk of ischemic stroke in women and myocardial infarction in men. Because even the low-dose aspirin has a potential of bleeding complications, benefits and risks of aspirin treatment should be balanced in the primary prevention. Clopidogrel, an ADP receptor antagonist, is a more potent, but more expensive antiplatelet agent than aspirin. Combined aspirin and clopidogrel treatment is indicated in patients with acute coronary syndrome or coronary stents, but not with stable cardiovascular diseases because of more bleeding complications. Platelet glycogen IIb/IIIa antagonists block the final common pathway of the platelets aggregation. These drugs are definitely indicated only in high-risk patients with unstable angina / non-ST elevation myocardial infarction or ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Dipyridamole has an antiplatelet effect by inhibiting the uptake of adenosine into RBC or endothelial cells, and inhibiting cAMP-specific phosphodiesterase. Combined aspirin and extended-release dipyridamole treatment is indicated in the secondary prevention of ischemic stroke. (J Med Life Sci 2009;6:78-86)

**Key Words :** Platelet, Thrombosis, Drug, Treatment, Prevention, Myocardial infarction, Stroke

## 서 론

혈소판은 신체에 출혈이 발생했을 때 신속히 출혈 부위에 부착하고 응집하여 혈액 응고를 일으킨다. 정상인의 혈관 안에서는 혈관내피세포에서 분비되는 일산화질소(NO), 프로스타사이클린(prostacyclin) 등과 ADP를 분해하는 효소(ADPase)에 의해서 혈소판이 활성화되지 않은 상태로 순환한다. 만약 혈관내피세포가 손상되어 혈관내피세포 밑의 기질이 노출되면 혈소판이 부착하고 활성화되어 혈소판이 응집되며 혈액 응고가 시작된다.

혈소판 응집을 차단하는 아스피린은 급성심근경색, 허혈성 뇌졸중 등의 발생을 예방하기 위하여 오래 전부터 사용되었다. 그러나 아스피린 보다 강력한 효능을 갖고 있는 항혈소판제의 필요성이 증가함에 따라서 새로운 항혈소판제들이 개발되어 임상에

서 사용되고 있다. 각각의 항혈소판제는 작용 기전, 부작용, 적응증 등에 차이가 있고 실제 임상연구에서 예상과 다른 결과가 나오는 경우도 흔히 있다. 아스피린도 최근 임상연구에서 성별에 따른 효과의 차이를 보여 주었다. 이에 아스피린을 포함한 항혈전제의 작용 기전, 최근의 임상시험 결과를 고찰하여 각각의 항혈소판제의 적응증에 대하여 고찰하고자 한다.

## 아스피린

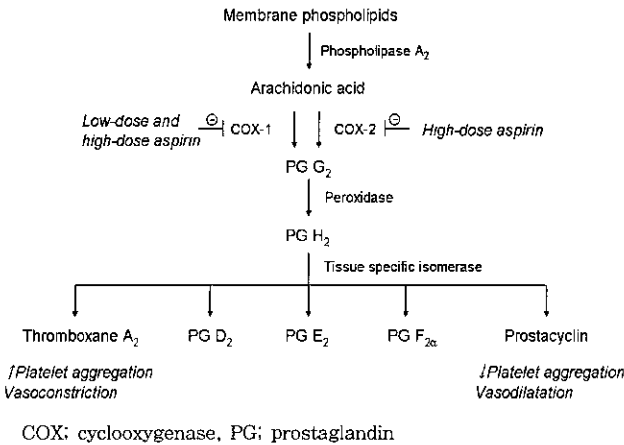
### 1. 작용 기전

아스피린은 사이클로옥시나제(cyclooxygenase-1: COX-1)을 비가역적으로 억제하여 항혈소판 효과를 나타낸다. 포스포리파제(phospholipase) A2의 작용에 의해서 혈소판 세포막 인지질로부터 합성된 아라키돈산(arachidonic acid)은 COX-1과 COX-2에 의해서 대사되어 프로스타글란딘(prostaglandin: PG) H2로 변환된다. PGH2는 불안정한 중간대사 산물이며 아이소메라제(isomerase)에 의해서 트롬복세인(thromboxane: TX) A2, 프로스타실클린(PG I2), PGE2 등으로 변환된다(Fig. 1). 새로 생성된

Address for correspondence : Seung-Jae Joo  
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea  
E-mail : sejjoo@jejunu.ac.kr

혈소판에는 COX-1과 COX-2가 모두 발현되나 성숙한 혈소판에는 COX-1만 존재한다. 반면에 혈관내피세포에는 COX-1과 COX-2가 모두 존재하며 PGI<sub>2</sub>의 주된 공급원이다. 여러 다양한 자극(콜라겐, 트롬빈, ADP 등)에 대한 반응으로 혈소판에서 생성된 TXA<sub>2</sub>는 혈소판 수용체와 결합하여 혈소판을 비가역적으로 응집시키고, 혈관 평활근세포에 있는 수용체와 결합하여 혈관평활근세포의 증식을 유발하며 혈관을 수축시킨다. 반면에 혈관내피세포에서 생성된 PGI<sub>2</sub>는 PGI<sub>2</sub> 수용체와 결합하여 혈소판 응집을 억제하고, 혈관을 확장시킨다. TXA<sub>2</sub>는 주로 혈소판의 COX-1에 의해서 생성되지만 PGI<sub>2</sub>는 주로 혈관 COX-2에 의해서 합성된다<sup>1)</sup>.

Figure 1. Mechanism of action of aspirin.



저용량 아스피린은 혈소판 COX-1을 비가역적으로 억제하여 TXA<sub>2</sub>의 합성을 차단함으로써 항혈소판 효과를 갖게 된다. 그러나 혈관 COX-2는 고용량(~1 gm/일)의 아스피린을 복용해야 억제되기 때문에 저용량 아스피린은 항혈소판 효과를 포함한 PGI<sub>2</sub>에 의한 여러 혈관 작용에 거의 영향을 미치지 않는다.

2. 약동학

아스피린은 상부 위장관에서 신속히 흡수되어 복용 30~40분 후 최대 혈장 농도에 도달한다. 장관용 코팅(enteric-coating) 제형을 복용하면 3~4시간이 지나야 최대 농도에 도달하기 때문에 급성관동맥 중후군 환자에서 조속한 항혈소판 효과가 필요할 때는 코팅되지 않은 아스피린을 씹어서 복용하여 구강 점막 흡수가 되도록 한다. 아스피린은 위장관 점막과 간에서 에스테라제(esterase)에 의해서 가수 분해되어 살리실산(salicylic acid)으로 변환된다. 아스피린은 위장관 흡수 후 간문맥 순환이 될 때부터 혈소판기능을 억제하기 때문에 전신 혈액 농도 보다 더 높은 농도로 항혈전 효과를 나타낸다.

아스피린의 혈장 반감기는 15~20분으로 매우 짧지만 COX-1을 비가역적으로 억제하고 핵이 없는 혈소판은 새로운 COX-1을 만들지 못하므로 아스피린의 효과는 혈소판의 수명인 약 10일 동안 지속된다. 그 결과 짧은 반감기에도 불구하고 아스피린을

하루 1회 복용해도 항혈소판 효과를 유지할 수 있다.

하루 30 mg의 저용량 아스피린을 복용해도 1주 후에는 혈소판 생성을 완전히 억제할 수 있으므로 아스피린 1일 유지 용량은 75~100 mg으로 충분하다. 심혈관질환의 일차 예방과 이차 예방 연구에서 그 효과가 증명된 아스피린의 치료 용량은 하루 30~1300 mg으로 다양하다. 아스피린 용량을 비교한 심혈관질환 이차 예방 연구의 메타 분석에서 75~81 mg을 초과한 용량은 임상 효과를 증가시키지 못하고 오히려 위장관 출혈과 같은 출혈의 부작용을 증가시켰다<sup>2)</sup>.

3. 부작용

아스피린은 출혈의 합병증을 약 2배 증가시킨다. 아스피린이 COX-1을 비가역적으로 억제하면 TXA<sub>2</sub>에 의한 혈소판 응집을 억제하고 PGE<sub>2</sub>와 PGI<sub>2</sub>의 위점막 보호 효과를 손상시켜서 위장관 출혈의 위험이 증가한다. 아스피린을 복용 중인 환자의 0.8~2.6%에서 위궤양이 발생하며, 수혈이 필요한 위장관 출혈의 발생률은 1% 미만이다. 위장관 부작용의 발생은 아스피린 사용량에 비례하지만 하루 75~100 mg의 저용량 아스피린을 복용해도 TXA<sub>2</sub>에 의한 혈소판 응집을 억제하므로 위장관 출혈의 위험은 약 1.7배 증가한다. 또한 아스피린은 출혈성 뇌졸중의 위험성을 약 1.4배 증가시킨다<sup>3)</sup>. 저용량 아스피린을 복용하는 환자에서 위장관 부작용 증상이 발생할 때 양성자 펌프 억제제를 같이 복용하면 증상이 호전된다.

COX-2를 차단할 수 있는 고용량의 아스피린을 복용하면 용량에 비례하여 PG의 위점막 보호 효과가 감소하기 때문에 위장관 출혈의 위험성은 4배 이상 증가한다. 또한 고용량 아스피린 복용 시 심부전 환자의 신장 나트륨 배설을 감소시키고, 안지오텐신 전환효소 억제제의 효과를 반감시킬 수 있다. 아스피린 불내성 혹은 과민성이 있는 사람에서는 천식 발작, 비염, 두드러기 등이 생길 수 있다.

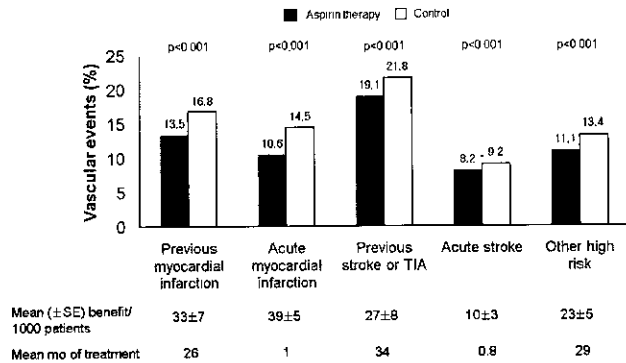
4. 임상 효과

(1) 심혈관질환의 이차 예방

아스피린은 다양한 심혈관질환에서 심근경색, 뇌졸중, 심뇌혈관 사망 등의 발생을 예방한다. 급성심근경색, 급성뇌졸중 환자 뿐만 아니라 기존에 심근경색이나 뇌졸중이 있었던 환자, 일과성 뇌허혈발작, 안정형 협심증, 심방세동, 말초혈관질환 환자 등과 같은 고위험군을 대상으로 한 여러 임상 연구의 메타 분석<sup>4)</sup>에서 아스피린과 타 항혈소판제는 비치명적인 심근경색을 34%, 비치명적인 뇌졸중을 25%, 심뇌혈관 사망을 15% 감소시켰다(Fig. 2). 심혈관질환 환자를 대상으로 저용량 아스피린(50~325 mg/일)의 효과를 관찰한 연구들의 메타 분석에서도 아스피린은 비치명적인 심근경색을 26%, 비치명적인 뇌졸중을 25%, 사망을 13% 감소시켜서 유사한 예방 효과를 얻을 수 있었다<sup>5)</sup>. 이러한 고위험군에서 아스피린 복용해서 얻을 수 있는 심혈관계 합병증 예방 효과는 출혈성 뇌졸중이나 위장관 출혈의 발생 위험도 증가를 초과하기 때문에 여러 심혈관질환의 치료지침에서 금기 사항이 없

는 한 아스피린은 반드시 투약해야 하는 약물로 권고된다.

**Figure 2.** Secondary prevention effects of aspirin treatment on the risk of vascular events.



TIA ; transient ischemic attack

## (2) 심혈관질환의 일차 예방

기존의 심혈관질환이 있는 고위험군에서 저용량 아스피린의 이차 예방 효과는 명백하지만 저위험군에서 심혈관질환의 일차 예방을 위한 저용량 아스피린의 일차 예방 효과는 확실히 입증되지 못 하였다. 최근까지 6개의 대규모 일차 예방 연구가 있었는데 3개는 남성만, 1개는 여성만 대상으로 하였고 나머지 2개는 남녀 구분 없이 연구에 포함시켰다. 흥미롭게 이 연구들의 메타 분석에서 저용량 아스피린은 성별에 따라 다른 임상 효과를 보였다<sup>6)</sup>. 여성에서는 저용량 아스피린이 허혈성 뇌졸중을 24% 감소시켰지만 심근경색의 발생이나 심혈관 사망에는 영향을 미치지 못 하였다. 반면에 남성에서는 저용량 아스피린이 심근경색의 발생을 32% 감소시켰지만 뇌졸중의 발생이나 심혈관 사망에는 영향을 미치지 않았다. 하지만 이차예방 연구에서는 이러한 성별에 따른 임상 효과의 차이가 없었기 때문에 일차 예방 연구의 성별에 따른 저용량 아스피린 효과 차이의 이유는 불분명하며 추가 연구가 필요하다.

저용량 아스피린의 출혈성 합병증 부작용을 감안할 때 적어도 관동맥질환의 발생 위험도가 1년에 1% 이상인 사람에게 일차 예방을 위한 투약이 필요하다<sup>3)</sup>. 70세 이상의 노인 인구에서는 관동맥 질환 발생의 위험성이 급격히 증가하지만 저용량 아스피린 복용 시 위장관 출혈의 위험 또한 가파르게 증가한다는 것을 고려하여 투약해야 한다.

## 5. 아스피린 저항성

아스피린이 심혈관질환의 일차 예방과 이차 예방에 효과적인 약물이지만 아스피린을 복용함에도 불구하고 심혈관질환이 발생하는 환자는 여전히 존재하여 "아스피린 저항성"이란 용어가 사용되고 있다. "아스피린 저항성" 이외에도 "아스피린 무반응성", "아스피린 치료 실패" 등의 용어가 혼용되어 사용된다. 임상적 아스피린 저항성은 약물 투약 후 심혈관계 질환의 발생을 근거로 진단되어야 하는 제한점 때문에 TXA2의 합성, ADP나 아라키돈

산에 대한 혈소판 응집성의 측정 등과 같은 다양한 검사법에 의해서 진단된 "검사실 아스피린 저항성"이 사용된다. 그러나 아스피린 저항성의 진단을 위한 여러 혈소판 기능 검사의 표준화가 미흡하고 어느 검사 방법을 선택할지에 대한 일치된 의견이 아직 없는 상태이다.

이차 예방을 위해서 아스피린을 투약하고 혈소판 기능 검사를 시행한 전향적 연구들의 메타 분석에서 "검사실 아스피린 저항성"은 28%의 환자에서 관찰되었고, "검사실 아스피린 저항성"이 있는 환자의 심혈관계 사건은 3.8배 증가하여 "검사실 아스피린 저항성"이 임상적 아스피린 저항성을 반영할 수 있다는 근거가 제시되었지만<sup>7, 8)</sup>, "검사실 아스피린 저항성"에 대한 대처 방안에 대해서는 아직 더 많은 임상 연구가 필요하다.

## 티엔도피리딘(thiendopyridines)

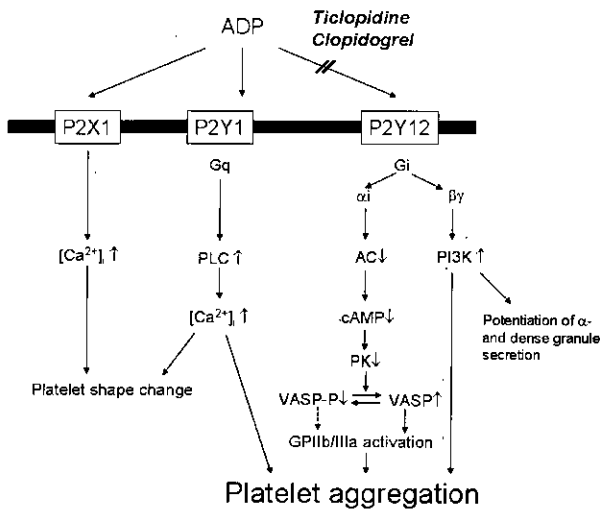
### 1) 작용 기전

활성화된 혈소판과 손상된 혈관내피세포 등에서 분비되는 ADP는 혈소판에 있는 이온 통로 수용체인 P2X1 수용체와 G 단백질 결합 수용체인 P2Y1, P2Y12 수용체와 결합한다(Fig. 3). ADP가 P2X1 수용체와 결합하면 일시적인 혈소판 내 칼슘 유입이 급격히 일어나지만 혈소판 응집에 관여하지는 않는다. ADP가 Gq 결합 P2Y1 수용체와 결합하면 포스포리파제 C가 활성화되어 혈소판내 칼슘 이온 농도가 증가하여 혈소판 모양을 변형시키고 일시적인 혈소판 응집을 유발한다. 혈소판에 있는 ADP수용체 중에서 P2Y12 수용체가 혈소판 응집에 주로 관여한다. ADP가 Gi 결합 P2Y12 수용체와 결합하면 Gi 단백질의 aGi 소단위와 bg 소단위가 분리된다. aGi 소단위는 아데닐릴 사이클라제(adenylyl cyclase)를 억제하여 혈소판내 고리 일인산아데노신(cyclic adenosine monophosphate: cAMP)의 농도를 낮추어서 혈관확장 자극단백(vasodilator-stimulated protein; VASP)의 인산화(phosphorylation)와 관련된 단백질 키나제(protein kinase)를 억제한다. VASP 인산화는 혈소판 당단백 IIb/IIIa의 활성화 억제에 필수적이기 때문에 결국 aGi 소단위는 혈소판 당단백 IIb/IIIa 활성화를 촉진하여 혈소판을 응집시킨다. bg 소단위는 phosphatidylinositol 3-kinase를 활성화시켜서 혈소판 조밀 과립(dense granule) 분비를 증가시키고 혈소판 당단백 IIb/IIIa를 활성화시켜서 혈소판을 응집시킨다<sup>9)</sup>. 티엔도피리딘계 약물인 티클로피딘(ticlopidine)과 클로피도그렐(clopidogrel)은 혈소판에 있는 ADP 수용체 중에서 P2Y12 수용체를 억제하여 혈소판 응집 억제 효과를 나타낸다.

### 2) 약동학

티클로피딘과 클로피도그렐은 간 시토크롬 P450 효소계(CYP450)에 의해서 대사되어 활성 대사 물질로 변환된다. 클로피도그렐은 소장에서 흡수된 후 CYP450의 동종효소(isoenzyme)인 CYP3A4와 CYP3A5에 의해서 대사되어 티올(thiol) 대사산물로 변환되는데 이 티올군과 P2Y12 수용체의 세포의 도메인(domain)에 있는 두 개의 시스테인잔기(cystein residue) cys17,

Figure 3. Mechanism of action of thienodipyridines.



AC: adenylyl cyclase, PI3K: phosphatidylinositol 3- kinase, PLC: phospholipase C, PK: protein kinase, VASP: vasodilator-stimulated protein

cys270와 이황화물 가교(disulfide bridge)를 형성하여 ADP의 P2Y12 수용체 결합을 비가역적으로 억제한다<sup>9, 10</sup>.

티클로피딘과 클로피도그렐은 복용량과 투약 기간에 비례하여 혈소판 응집을 억제한다. 약물 투여 후 3~5일이 경과해야 최대 억제 효과가 나타나며 출혈 시간이 1.5~2배 연장된다. 투약 중단 후에도 혈소판 응집 억제 효과는 3~5일 지속된다. 급성관동맥 증후군환자나 경피적 관동맥 스텐트 삽입술 시행 직전에 클로피도그렐에 의한 혈소판 응집 효과를 신속히 발현시키기 위해서 300~600 mg의 부하용량을 투약한다. 건강인에게 400 mg의 부하용량을 투약하면 2~5시간 후에 최대 억제 효과를 나타내지만 부하용량 없이 75 mg을 매일 투약하면 3~7일 후에 동등한 억제 효과가 생긴다.

3) 부작용

티클로피딘 투약 후 설사, 오심, 구토, 피부 발진 등이 흔히 생긴다. 중증 합병증인 호중구감소증은 약 2%에서 생기며, 치명적일 수 있다. 대개의 호중구감소증은 투약 시작 3개월 이내에 생기기 때문에 처음 3개월 동안은 2주 마다 말초 혈액의 백혈구수를 검사해야 한다. 골수무형성증과 혈전성 혈소판 감소성 자반증도 생길 수 있는데 투약을 중단하면 회복된다. 티클로피딘은 또한 담즙울체성 황달을 유발시킬 수 있고 드물게 간기능 효소를 상승시킬 수 있다.

클로피도그렐은 티클로피딘에 비해서 합병증의 발생률과 중증도가 낮다. 위장관계 합병증과 피부 발진이 흔한 합병증이다. 아스피린과 비교 연구에서 피부 발진이 더 많이 발생하였지만 위장관 출혈의 발생은 더 적었다. 호중구 감소증은 거의 발생하지 않는다. 부작용이 더 적고 부하용량을 투약하면 혈소판 응집효과가 빨리 나타나기 때문에 티클로피딘에 비해서 클로피도그렐이 선

호된다.

4) 임상 효과

(1) 티클로피딘

티클로피딘은 뇌혈관 질환의 이차 예방에 효과가 있다. 위약군과 비교 연구에서 하루 500 mg의 티클로피딘 투약은 허혈성 뇌졸중 환자에서 연간 뇌졸중의 재발, 혈관계 사망, 심근 경색 등의 위험률을 30% 감소시켰다. 아스피린과 비교 연구에서 티클로피딘 투약은 뇌졸중이나 사망의 발생을 12% 감소시켰다<sup>11</sup>.

티클로피딘은 경피적 관동맥 스텐트 삽입 후 발생할 수 있는 혈전을 예방하기 위해서 아스피린과 같이 사용되는데, 쿠마딘을 사용한 항응고요법 보다 더 효과적이고 출혈의 부작용도 더 적으며 경피적 관동맥 스텐트 삽입 후 입원 기간을 단축시켰다. 아스피린과 티클로피딘 병용 투약은 아스피린과 클로피도그렐 병용 투약과 동등한 임상 효과를 나타내지만 부작용이 더 흔히 발생하고 초기 투약 후 혈소판 응집 억제 효과 발생까지 장시간이 소요되기 때문에 경피적 관동맥 스텐트 삽입 후 아스피린과 티클로피딘의 병용 투약 보다 아스피린과 클로피도그렐의 병용 투약이 선호된다.

(2) 클로피도그렐

가. 클로피도그렐 단독 투약의 효과

아스피린에 비해서 클로피도그렐은 뇌졸중, 심근경색, 말초혈관질환 등의 과거력이 있었던 환자의 뇌졸중, 심근경색, 혈관계 사망 등의 발생을 8.7% 감소시켰지만 19,000여명의 대규모 환자를 대상으로 하였음에도 불구하고 연간 사건 발생률이 각각 5.32%와 5.88%로 절대 위험률의 감소(0.51%)가 크지 않았기 때문에 여전히 아스피린이 일차 약제로 추천된다<sup>12</sup>. 그러나 이 연구 결과에서 위약군과 대조 임상 실험이 없었던 클로피도그렐의 임상 효과를 확인할 수 있었는데 위약군에 비해서 30%의 위험도 감소 효과가 있을 것으로 추정되었다.

나. 클로피도그렐과 아스피린 병용 투약의 효과

클로피도그렐과 아스피린을 병용 투약하면 출혈의 부작용 발생이 증가하기 때문에 병용 투약의 이득과 손실을 고려하여 임상 효과를 판단해야 한다. 지금까지 불안정형 협심증/ST분절상승이 없는 심근경색 환자<sup>13</sup>, 경피적 관동맥 시술이 예정된 환자<sup>14</sup>, 심혈관계 질환 발생의 고위험군<sup>15</sup>을 대상으로 한 각각의 연구와 혈전용해제 치료를 받은 ST분절상승이 있는 심근경색 환자를 대상으로 한 2개의 임상 연구<sup>16, 17</sup>에서 클로피도그렐과 아스피린 병용 투약과 아스피린 단독 투약의 임상 효과를 비교하였다<sup>18</sup>(Table 1).

급성관동맥증후군과 경피적 관동맥 시술이 예정된 환자과 같이 혈소판 활성화도가 증가되어 있는 고위험군에서는 병용 투약의 임상 이득이 출혈의 부작용을 초과하기 때문에 병용 투약이 필요하지만 상대적으로 위험도가 높지 않은 환자에게 투약하면 출혈의 발생이 임상 이득을 초과하기 때문에 병용 투약 보다 아스피

**Table 1.** Randomized Clinical Trials of Clopidogrel plus Aspirin versus Aspirin Alone

Study, Year	Patients (n)	Clinical setting	Primary end points	Event rate (%)		Odd ratio (95% CI)	Bleeding rate (%)		Odd ratio (95% CI)
				Combined	Control		Combined	Control	
CURE 2001	12,562	UA/NSTEMI	CV death, MI, or stroke (12 mo)	9.3	11.4	0.80 (0.72-0.90)	3.7	2.7	1.39 (1.14-1.70)
CREDO 2002	2,116	Planned PCI	Death, MI, or stroke (12 mo)	8.4	11.5	0.77 (0.56-0.96)	8.8	6.7	1.35 (0.98-1.87)
CHARISMA 2006	15,603	CVD or risk factors	CV death, MI, or stroke (28 mo)	6.8	7.3	0.93 (0.83-1.05)	1.7	1.3	1.25 (0.97-1.63)
CLARITY 2005	3,491	Fibrinolysis in STEMI	Death, MI, or occluded artery (8 d)	14.9	21.7	0.64 (0.53-0.76)	1.3	1.1	1.20 (0.65-2.22)
COMMIT 2005	45,852	Fibrinolysis in STEMI	Death, MI, or stroke (28 d)	9.2	10.1	0.91 (0.86-0.97)	0.58	0.55	1.07 (0.84-1.37)

CHARISMA Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance, CLARITY Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion

Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI), COMMIT Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial, CREDO Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation, CURE Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events, CV cardiovascular, CVD cardiovascular disease, MI myocardial infarction, NSTEMI non-ST-segment elevation myocardial infarction, PCI percutaneous coronary intervention, STEMI ST-segment elevation myocardial infarction, UA unstable angina. Modified from Ref 18.

린 단독 투약이 권고된다. 고위험군에서도 아스피린과 클로피도그렐의 병용 투약의 효과는 주로 심근 경색 발생의 감소에 의한 것이며 사망률과 뇌졸중 발생에는 차이가 없었다.

뇌졸중의 이차 예방을 위한 클로피도그렐과 아스피린 병용 투약은 클로피도그렐 단독 투약에 비해서 뇌졸중의 재발을 낮추지 않으면서 치명적인 출혈의 합병증을 증가시키지 않기 때문에 권고되지 않는다.

##### 5) 클로피도그렐 저항성

클로피도그렐 복용 후 발생하는 혈소판 응집 효과는 개인차가 있어서 4~30%의 환자는 적정량의 클로피도그렐을 복용해도 혈소판 응집 효과를 보이지 않는다. 이러한 현상을 지칭하는 "클로피도그렐 저항성"이란 용어가 최근 사용되고 있다. 클로피도그렐 저항성은 혈소판 응집 검사 목표치에 미달되는 검사실 저항성을 의미하며 치료 실패로 이어지는 지는 불분명하다. 또한 클로피도그렐 저항성을 진단하기 위한 복용량과 채혈 시기, 검사 방법의 표준화와 기준 등이 아직 정립되어 있지 않다.

클로피도그렐 저항성이 발생하는 기전은 여러 가지로 추정된다. 외부적 요인으로 환자의 불순응성(noncompliance), 클로피도그렐 용량 부족, CYP3A4 대사에 영향을 주는 약물 복용 등이 있고 내부적 요인으로는 P2Y<sub>12</sub> 수용체나 CYP3A5의 동질이상(polymorphism) 등의 유전적 요인, ADP 과다 분비, P2Y<sub>12</sub> 수용체 이외의 다른 경로를 통한 혈소판 활성화의 증가 등이 있다<sup>9)</sup>. 이 중에서 특히 주목을 받는 것은 스타틴과 상호 작용인데, 로바스타틴(lovastatin), 심바스타틴(simvastatin), 아토바스타틴(atorvastatin) 등이 CYP3A4에 의해서 대사되기 때문에 클로피도그렐이 체내에서 활성 물질로 대사되는 것을 방해하여 클로피도그렐의 혈소판 응집 효과를 떨어뜨릴 수 있다는 가능성이 제시되

었다. 그러나 대규모 임상연구에서 스타틴이 클로피도그렐의 혈소판 응집 효과를 떨어뜨릴 수 있다는 가설은 확실히 입증되지 않았다.

클로피도그렐 저항성이 경피적 관동맥 시술 후 혈전 합병증 발생과 관련이 있다는 몇 개의 소규모 연구가 있지만 클로피도그렐 저항성과 임상 결과의 연관성을 증명하기 위한 대규모 임상연구가 필요하다.

##### 6) 새로운 P2Y<sub>12</sub> 수용체 길항제

클로피도그렐을 복용해도 여전히 혈소판 응집이 억제되지 않는 환자가 존재하고, 작용 시간이 길고 부하 용량이 필요하다는 제한점 때문에 새로운 P2Y<sub>12</sub> 수용체 길항제가 개발되었다.

프라수그렐(prasugrel)은 P2Y<sub>12</sub> 수용체와 결합하는 3세대 티엔도피리딘계 약물이며 캔그렐러(cangrelor)와 티카그렐러(ticagrelor; AZD6140)는 P2Y<sub>12</sub> 수용체의 길항제인 ATP 유사체(analog)이다. 이 중에서 캔그렐러는 정맥주사로 투약한다<sup>19)</sup>.

최근에 경피적 관동맥 시술이 예정된 급성 관동맥증후군 환자를 대상으로 프라수그렐과 클로피도그렐의 임상 효과를 비교하였다. 프라수그렐은 부하용량 60 mg 투약 후 1일 10 mg의 유지용량을 6~15개월 투약하였으며 클로피도그렐은 부하용량 300 mg, 유지용량 75 mg을 투약하였다. 연구 기간 동안 프라수그렐군과 클로피도그렐군의 심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중의 발생이 각각 9.9%와 12.1%로 프라수그렐군의 상대위험도가 19% 감소하였다<sup>20)</sup>. 하지만 프라수그렐의 출혈 부작용이 문제점으로 제시되었는데 특히 관동맥 우회술과 관련된 출혈의 부작용은 4.7배 증가하였다.

**혈소판 당단백(glycoprotein: Gp) IIb/IIIa 길항제**

**1) 작용 기전**

인테그린(integrin)계 수용체인 혈소판 Gp IIb/IIIa는 혈소판 표면에 약 50,000~80,000개 가량 존재하며, 섬유소원과 결합하여 혈소판 응집에 관여하는 중요한 혈소판 수용체이다. Gp IIb/IIIa는 알파단위( $\alpha$ IIb)와 베타단위( $\beta$ 3)로 구성되어 있다(Fig. 4). 1008개의 아미노산으로 구성된  $\alpha$ IIb는 세포 밖에 있는 105 kD의 중쇄와 세포 밖에서 이황화결합에 의해서 중쇄와 연결되어 세포질까지 걸쳐 있는 25 kD의 경쇄로 분리된다. 95 kD의  $\beta$ 3는 762개의 아미노산으로 구성된 하나의 폴리펩티드로  $\alpha$ IIb와 비공유결합에 의해 연결되어 있다. 주로 섬유소원이 Gp IIb/IIIa과 결합하나 피브로넥틴(fibronectin), 폰빌레브란드인자(von Willebrand factor), 비트로넥틴(vitronectin) 등도 리간드(ligand)로 작용한다. Gp IIb/IIIa는 리간드의 Arg-Gly-Asp (RGD) 연쇄나 g-사슬을 인식한다. 섬유소원에는 한 세트의 g-사슬과 두 세트의 RGD 연쇄가 있다. 혈소판 Gp IIb/IIIa 길항제는 각각 수용체의 다른 부위와 결합하기 때문에 다른 작용이 나타날 수 있다<sup>21, 22</sup>.

인테그린의 중요한 특징 중 하나는 활성화된 후 리간드와 결합력이 급격히 증가한다는 것이다. 휴지기 혈소판의 Gp IIb/IIIa는 리간드와 거의 결합하지 않는다. TXA<sub>2</sub>, 트롬빈, 에피네프린, 교원질, ADP 등과 같은 촉진제에 의해서 혈소판이 활성화되거나, 혈관 내피가 손상을 받아 노출된 교원질, 피브로넥틴, 폰빌레브란드인자 등의 내피하기질에 혈소판이 부착되면 Gp IIb/IIIa에 입체 형태적 변화가 생겨서 리간드에 대한 친화력이 급격히 증가한다. 섬유소원은 혈소판 사이에서 활성화된 Gp IIb/IIIa와 결합하여 혈소판을 서로 연결하는 다리 역할을 하여 혈소판을 응집시키므로 섬유소원과 Gp IIb/IIIa의 결합은 혈소판 응집의 최종공통경로로 작용한다(Fig. 5). 혈소판 Gp IIb/IIIa 길항제는 활성화된 Gp IIb/IIIa에 결합하여 혈소판 응집의 최종공통경로를 차단하므로 다른 항혈소판제보다 효과적으로 혈소판 응집을 억제할 수 있다.

Figure 4. Schematic structure of platelet glycoprotein IIb/IIIa.

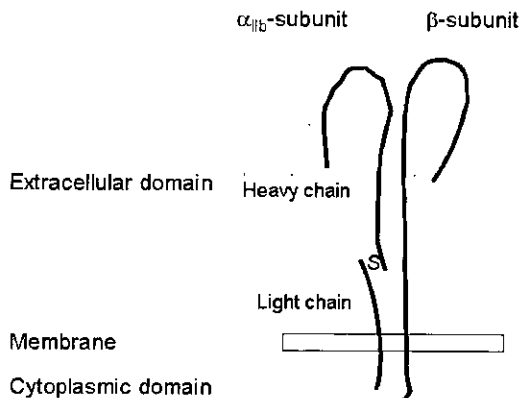
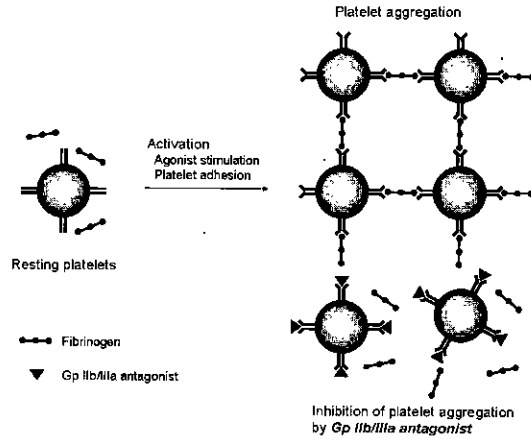


Figure 5. Mechanism of action of platelet glycoprotein (Gp) IIb/IIIa.



**2) 종류**

현재 사용중인 혈소판 Gp IIb/IIIa 길항제에는 단세포균항체, 펩티드 합성물, 비펩티드 합성물 등이 있다. 이중 혈소판 Gp IIb/IIIa를 차단하기 위해서 처음 만들어진 것은 혈소판 Gp IIb/IIIa에 대한 마우스 단세포균항체인 7E3였다. 압식시맵(abciximab)은 7E3의 면역원성을 감소시키기 위해서, 마우스와 사람 사이의 유전자 재구성에 의해 합성한 c7E3의 Fab 분절이다. 이후 혈소판 Gp IIb/IIIa가 인지하는 섬유소원의 아미노산 서열을 기초로 하여, Gp IIb/IIIa를 차단할 수 있는 펩티드 화합물과 비펩티드 화합물이 합성되었는데 에티피바티드(eptifibatid)는 Lys-Gly-Asp (KGD) 서열에 기초한 펩티드 화합물이고, 티로피반(tirofiban)과 라미피반(lamifiban)은 Arg-Gly-Asp (RGD) 서열에 기초한 비펩티드 화합물이다<sup>23</sup>.

압식시맵의 반감기는 짧지만 수용체와 결합력이 강하기 때문에 수 주간 수용체를 점유하기도 한다. 투약 중단 24~48시간 후 혈소판 응집력은 정상으로 돌아온다. 압식시맵은 혈소판 Gp IIb/IIIa뿐만 아니라 혈관내피세포나 혈관평활근세포에 있는 인테그린  $\alpha$ v $\beta$ 3와 백혈구에 있는 MAC-1 수용체도 차단할 수 있다.

에티피바티드와 티로피반은 혈소판 Gp IIb/IIIa와 더 특이적으로 결합하지만 친화력이 낮아서 생물학적 반감기는 약 2~3시간으로 짧다. 투약 중단 4~8시간 후 혈소판 응집력이 정상으로 돌아온다. 이 화합물들은 신장으로 배설되므로 신부전 환자에게는 감량하여 투여하여야 한다.

**3) 임상 효과**

(1) 경피적 관동맥 시술

경피적 관동맥 시술 후 발생할 수 있는 급성관동맥폐쇄나 심근경색 등의 합병증 발생에 혈소판이 중요한 역할을 하므로 혈소판 Gp IIb/IIIa 길항제의 투약이 경피적 관동맥 시술 결과를 좋게 할 것이라는 가설 하에 관동맥 스텐트 사용 이전부터 여러 임상

연구가 진행되었다. 주로 압식시뱀이 사용되었고 엠티피바티드와 티로피반을 사용한 연구들도 진행되었다. 연구에 포함된 환자가 경피적 관동맥 시술이 예정된 환자나 응급 관동맥 시술이 필요한 환자, 급성관동맥폐쇄의 고위험군, 급성심근경색 환자 등으로 다양하였지만 각각의 연구에서 혈소판 Gp IIb/IIIa 길항제의 투약은 심근경색의 발생이나 응급 관동맥 재통의 시행을 감소시켰으며 이러한 연구의 메타 분석에서 1개월 사망률을 27% 감소시켰다<sup>24)</sup>.

#### (2) 급성관동맥 증후군

급성관동맥 증후군의 주된 병태생리는 관동맥 동맥경화반 파열에 따른 혈소판 응집과 혈전의 형성이므로 혈소판 Gp IIb/IIIa 길항제가 급성관동맥 증후군 치료에 중요한 역할을 담당할 수 있을 것이다.

##### 가. 불안정형협심증/ST 분절 상승이 없는 심근경색

ST 분절 상승이 없는 급성 관동맥 증후군 환자의 허혈성 합병증을 감소시키기 위해서 엠티피바티드, 티로피반, 라미피반, 압식시뱀 등이 사용되었으며 사용된 약제에 따라서 다양한 결과를 보여 주었다. 조기 관동맥 재통이 일률적으로 시행되지 않은 환자를 대상으로 한 6개의 위약 비교 대규모 임상연구의 메타분석에서 혈소판 Gp IIb/IIIa 길항제의 투약이 1개월 후 사망이나 심근경색의 발생 위험을 9% 감소(치료군 10.8%, 위약군 11.8%)시키는데 그쳤고<sup>25)</sup>, 주로 트로포닌이 상승되거나 심전도에 ST 분절이 하강한 고위험군에서 효과적이었다. 특히 압식시뱀은 이런 고위험군에서 사용되었지만 조기 관동맥 재통이 예정되지 않은 환자에서 1개월 후 사망이나 심근경색의 발생을 감소시키지 못하였다<sup>26)</sup>.

조기 관동맥 재통이 시행된 환자에서 혈소판 Gp IIb/IIIa 길항제의 효과는 보다 뚜렷하였다. 메타분석<sup>25)</sup>에서 5일 이내에 관동맥 재통을 시행 받은 경우 치료군의 사망이나 심근경색 발생 위험이 21% 감소하였지만 조기 관동맥 재통을 받지 않은 환자에서 혈소판 Gp IIb/IIIa 길항제의 치료 효과는 관찰되지 않았다. 또한 트로포닌이 상승되어 있는 고위험의 ST 분절 상승이 없는 급성 관동맥 증후군 환자에게 관동맥 시술전에 압식시뱀을 투약하면 사망, 심근경색, 응급 관동맥 재통의 위험을 25% 감소시켰다<sup>27)</sup>.

이러한 결과를 바탕으로 ACC/AHA 치료지침<sup>28)</sup>은 조기 관혈적 치료가 결정된 불안정형협심증/ST 분절 상승이 없는 심근경색 환자에서 관동맥 조영술 시행 전에 아스피린, 항응고제 투약과 더불어서 트로포닌 음성인 저위험군에는 클로피도그렐이나 혈소판 Gp IIb/IIIa 길항제를 투약하고 트로포닌 양성인 고위험군에는 클로피도그렐과 혈소판 Gp IIb/IIIa 길항제를 모두 투약할 것을 권고하고 있다(Class I). 조기 보존적 치료가 결정된 환자에서 혈소판 Gp IIb/IIIa 길항제의 효과는 미약하지만 고위험군에서 아스피린, 항응고제와 더불어서 엠티피바티드나 티로피반을 투약해 볼 수 있다고 권고하고 있다(Class IIb).

##### 나. ST 분절이 상승된 급성심근경색

혈전용해 치료가 결정된 ST 분절 상승 심근경색 환자에게 혈

전용해제와 같이 혈소판 Gp IIb/IIIa 길항제를 투약한 대규모 임상연구에서 사망률의 감소는 관찰되지 않았다.<sup>29)</sup> 이러한 연구의 메타분석에서 혈소판 Gp IIb/IIIa 길항제는 1개월 심근경색 발생을 36% 감소시켰지만 사망률에는 차이가 없었고 출혈 합병증이 76% 증가하였다<sup>28)</sup>. ACC/AHA 치료지침<sup>29)</sup>에서 압식시뱀과 용량을 반으로 줄인 혈전용해제(reteplase 혹은 tenecteplase)의 병용요법은 75세 미만의 출혈 합병증 위험이 없는 전벽부 심근경색 환자에게 투약해 볼 수 있다고 권고하고 있다(Class IIb).

일차 관동맥시술을 받는 ST 분절 상승 심근경색 환자에서 압식시뱀의 효과는 보다 뚜렷하였다. 이러한 연구의 메타분석에서 압식시뱀은 1개월 사망률과 심근경색 발생률을 각각 30%(2.4% vs. 3.4%)와 45%(1.0% vs. 1.8%) 감소시켰다<sup>30)</sup>. 압식시뱀 투약이 출혈 부작용의 위험을 증가시키지는 않았다(4.6% vs. 4%). ACC/AHA 치료지침<sup>31)</sup>에서 일차 관동맥시술 시행 전에 가능한 빨리 압식시뱀을 투약할 것을 권고하고 있다(class IIa). 엠티피바티드와 티로피반을 사용한 임상연구는 많지 않아서 그 효과가 확실치 않다(class IIb).

#### 4) 부작용

압식시뱀을 사용한 초기의 이상 연구에서는 출혈의 부작용이 증가하였다. 그러나 같이 투약되는 헤파린의 용량을 줄이고, 혈관초를 조기에 제거하면 출혈의 부작용을 줄일 수 있다. 압식시뱀을 투여한 환자의 5%에서 혈소판감소증이 생길 수 있는데, 투약을 중단하고 혈소판을 수혈하면 즉시 회복된다. 압식시뱀에 대한 항체가 5%에서 생길 수 있으나 압식시뱀을 다시 투여해도 효과는 동일하고 심한 부작용은 발생하지 않는다. 엠티피바티드와 티로피반은 압식시뱀 보다 안전하지만 출혈의 절대 위험률을 약 1% 증가시킨다.

### 디피리다몰(dipyridamole)

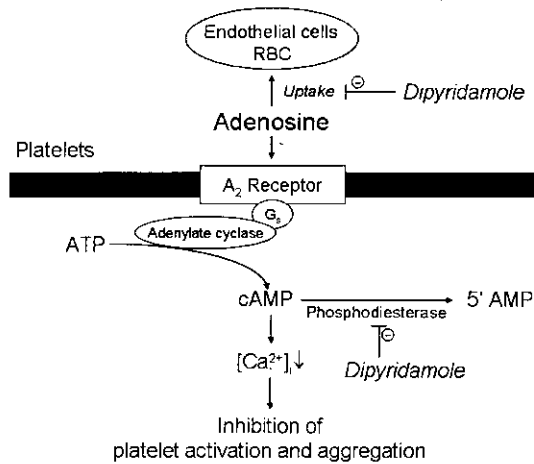
#### 1) 작용 기전

디피리다몰은 아데노신과 cAMP의 대사에 관여하여 항혈소판 효과를 나타낸다. 혈소판이 활성화되어 방출되는 ADP와 ATP는 혈관내피세포에 있는 엑토뉴클레오티다제(ectonucleotidase)에 의해서 아데노신으로 분해된다. 아데노신은 혈소판 활성화와 응집을 억제하는데, 디피리다몰은 아데노신이 적혈구, 혈관내피세포 등으로 이동되는 것을 차단한다. 또한 디피리다몰은 혈소판에서 cAMP 특이성 포스포디에스터라제(phosphodiesterase)를 억제하여, cAMP가 AMP로 분해되는 것을 차단한다(Fig. 6). 혈소판의 cAMP는 혈소판 세포질의 칼슘이온 농도를 낮춰서 혈소판의 반응성을 감소시키고, 혈소판 프로스타글란딘 합성을 억제한다.

#### 2) 임상 효과

허혈성 뇌졸중이나 일과성 뇌허혈발작 환자에게 아스피린과 디피리다몰 병용 투약이 아스피린 단독 투약에 비해서 뇌졸중 발생 감소 효과가 있는가에 대한 논란이 있었다. 이에 관한 한 연구에서 허혈성 뇌졸중이나 일과성 뇌허혈발작 환자에게 아스피

Figure 6. Mechanism of action of dipyridamole.



린과 지속성(extended-release) 디피리다몰 병용 투약이 아스피린 단독 투약에 비해서 뇌졸중 발생 위험을 22% 감소시켰다. 최근의 연구에서도 아스피린과 지속성 디피리다몰의 병용 투약은 아스피린 단독 투약에 비해서 혈관계 사망, 뇌졸중, 심근경색, 출혈의 발생 위험을 20% 감소시켰다<sup>32)</sup>. 이러한 임상 연구 결과를 바탕으로 허혈성 뇌졸중이나 일과성 뇌허혈발작 후 재발 방지를 위하여 아스피린 단독 투약 보다 아스피린과 지속성 디피리다몰의 병용 투약이 더 권고된다. 허혈성 뇌졸중 발생 후 아스피린과 지속성 디피리다몰 병용 투약군과 클로피도그렐 단독 투약군의 뇌졸중 발생률은 각각 9%와 8.8%로 동등한 효과를 보였다<sup>33)</sup>.

디피리다몰은 관동맥 확장 기능을 갖고 있어서 초기에는 협심증과 인공판막대치술 후 혈전 예방을 위해서 사용되었다. 그러나 디피리다몰이 협심증의 치료와 심근경색의 이차 예방에 도움이 된다는 증거는 없다. 오히려 디피리다몰은 심근관류스캔, 부하심초음파검사서 심근허혈을 유발시키기 위해서 사용된다. 관동맥우회술을 받은 환자나 말초혈관질환 환자에서도 디피리다몰이 치료에 도움이 된다는 증거는 없다.

3) 부작용

디피리다몰의 부작용으로 두통, 오심, 상복부 불편감 등이 있다. 아스피린과 지속성 디피리다몰 병용 투약시 아스피린 혹은 클로피도그렐 단독 투약에 비해서 두통 등의 부작용에 의해서 약물을 중단하는 환자의 비율이 높았다.

참 고 문 헌

1) Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-83.  
 2) Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-24.

3) Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.  
 4) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.  
 5) Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121:43-9.  
 6) Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-13.  
 7) Snoop JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Huisman MV. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:1593-9.  
 8) Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:195-8.  
 9) Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1157-64.  
 10) Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance? *Thromb Res* 2007;120:311-21.  
 11) Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1167-72.  
 12) CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.  
 13) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK: Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.  
 14) Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.  
 15) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden



- WE, et al CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
- 16) Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, L ez-Send JL, Montalescot G, Theroux P, et al CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
  - 17) Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
  - 18) Eshaghian S, Kaul S, Amin S, Shah PK, Diamond GA. Role of clopidogrel in managing atherothrombotic cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2007;146:434-41.
  - 19) Angiolillo DJ, Capranzano P. Pharmacology of emerging novel platelet inhibitors. *Am Heart J* 2008;156(2 Suppl):s10-5.
  - 20) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
  - 21) Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995;332:1553-9.
  - 22) Quinn MJ, Byzova TV, Qin J, Topol EJ, Plow EF. Integrin alphaIIb beta 3 and its antagonism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:945-2.
  - 23) 주승재. 항혈소판제. 이영우 편저. 순환기학. 서울:일조각, 2001:516-22.
  - 24) Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, White HD, Tchong JE, Kandzari DE, et al. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003;92:651-5.
  - 25) Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98.
  - 26) Simoons ML; GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915-24.
  - 27) Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Berg J, Bollwein H, et al Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531-8.
  - 28) Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2007;116:e148-304.
  - 29) The GUSTO-V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905-14.
  - 30) De Luca G, Marino P. Advances in antithrombotic therapy as adjunct to reperfusion therapies for ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2008;100:184-95.
  - 31) Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;110:e82-292.
  - 32) ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
  - 33) Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51.