



급성관상동맥 증후군 치료를 위한 국내 · 외 항혈소판제 약물요법 가이드라인 비교 연구

정은주 · 이채원 · 백인환*

경성대학교 약학대학

(2015년 5월 20일 접수 · 2015년 8월 10일 수정 · 2015년 8월 12일 승인)

A Comparative Study the USA, Europe and Korea Guidelines of Antiplatelet Therapy for Patients with Acute Coronary Syndrome

Eun-Joo Jung, Chae-Won Lee, and In-Hwan Baek*

College of Pharmacy, Kyungshung University, Busan 48434, South Korea

(Received May 20, 2015 · Revised August 10, 2015 · Accepted August 12, 2015)

ABSTRACT

Objective: Patients with acute coronary syndrome (ACS) are typically managed with dual antiplatelet therapy of acetylsalicylic acid (aspirin) and P2Y₁₂ receptor inhibitor. In this study, we discussed current and previous antiplatelet therapy guidelines and compared with guidelines of the USA (ACC/AHA), Europe (ESC) and Korea (KSC). **Method:** This study investigated from ACC/AHA Joint Guidelines (the USA), ESC Clinical Practice Guidelines (Europe) and Korea Society of Interventional Cardiology (Korea) web site, respectively. **Results:** It is significant that difference between the current and the previous guidelines was integration of terminology from clopidogrel to P2Y₁₂ receptor inhibitors since prasugrel and ticagrelor, new antiplatelet drugs, has been added. The other difference was all three guidelines has differences in dose of aspirin. The most notable difference was class of recommendation (COR) in P2Y₁₂ receptor inhibitors. ACC/AHA and Korean guidelines recommend clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor with COR IB; whereas, ESC recommend prasugrel and ticagrelor with IB which is higher than clopidogrel with IC. **Conclusion:** This research addresses important movement to revise the Korean existing guideline recommendations. New Korean antiplatelet therapy guideline should be avoiding obvious differences in ACC/AHA and ESC guidelines and harmonizing international guidelines.

KEY WORDS: acute coronary syndrome, antiplatelet therapy, guideline, ACC/AHA, ESC, KSC

급성관상동맥증후군(acute coronary syndrome; ACS)이란, 관상동맥의 혈관 내에 급성으로 크고 작은 혈전이 생겨 이로 인해 순간적인 혈관폐쇄 또는 혈전에서 분비되는 여러 혈관 수축성 물질들이 혈관을 더 심하게 수축시켜 심한 관상동맥 폐쇄로 인하여 심장으로의 혈류공급이 부족해져서 생기는 질환이다.¹⁾ 심혈관질환은 전 세계적으로 사망원인 1위의 질환이며, 여러 심혈관질환 중에서도 특히나 급성관상동맥증후군은 심혈관질환의 주요 위험요인이다.²⁾ 다시 말해, 급성관상동맥증후군은 심근의 혈액공급 저하에 기인하는 모든 급성 증상, 즉 급성심근허혈(myocardial ischemia)에 기인한 모든 임상증세를 아우르는 광범위한 용어이다.³⁾ 이러한 급성관상동맥증후군은 불안정형 협심증(unstable angina, UA) 과 급성심근경색증으로 나눌 수 있으며, 급성심근경색증은 다시 ST분절 상

승 심근경색증(ST-elevation myocardial infarction, STEMI) 과 ST분절 비상승 심근경색증(Non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI) 로 나뉘어 진다(Fig. 1).^{3,4)}

협심증이나 심근경색증 같은 허혈성 심장질환은 어느 질환보다도 높은 사망률과 장애 유발 등 높은 위험도를 가지며 그에 따른 직 · 간접적 경제적 비용 역시 증가시켜 개인 및 사회에 큰 부담을 주는 질환이다.⁵⁾ 미국에서 전체 약 3억 인구 중 7백만 이상의 환자가 심근경색증을 앓고 있으며, 우리나라에서도 허혈성 심장질환은 심혈관질환 사망의 가장 큰 원인이며, 유병률은 인구 1,000명당 6.4명으로 전체 환자 수가 31만명에 이른다. 그리고 급성관상동맥증후군 환자의 발생이 점차 증가하고 있는 추세이다.⁶⁾ 사망률과 위험률이 큰 질환인 급성관상동맥증후군에 해당하는 환자의 꾸준한 증가추세와 그에 따른 경

*Correspondence to: In-hwan Baek, College of Pharmacy, Kyungshung University, 309, Suyeong-ro, Nam-gu, Busan 48434, South Korea
Tel: +82-51-663-4880, Fax: +82-51-663-4809
E-mail: baek@ks.ac.kr

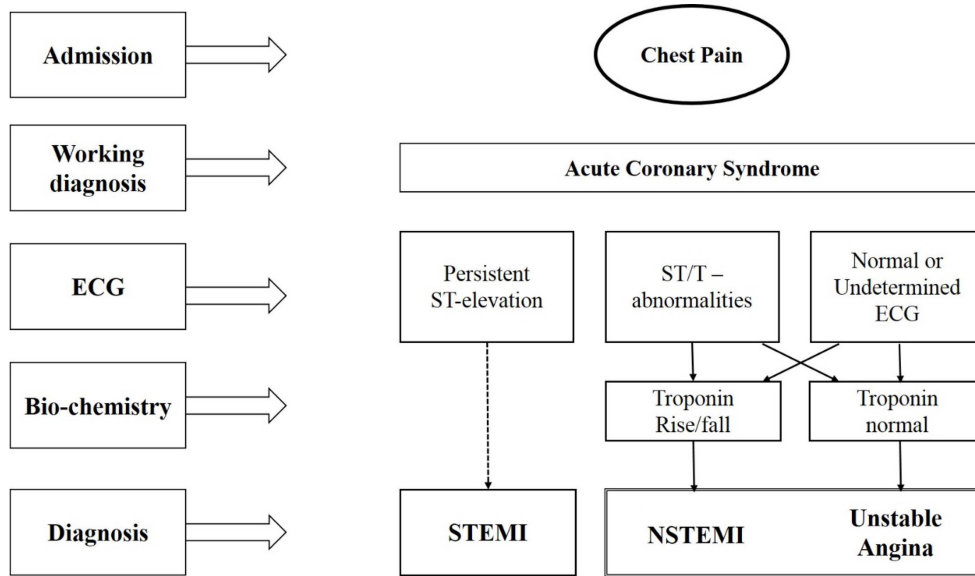


Fig. 1. The classification of Acute Coronary Syndrome. ECG (electrocardiogram); NSTEMI (non-ST elevation myocardial infarction); STEMI (ST-elevation myocardial infarction).

제적인 부담을 고려하면 이 질환의 이해와 적절하고 최신의 약물요법 치료를 알고 임상에서 행하는 것이 중요하다.⁷⁾

급성관상동맥증후군의 치료는 크게 4가지로 나뉜다. 허혈증상과 심근손상을 줄이고 예방하기 위한 항허혈 치료, 병태생리에 가장 중요하게 작용하는 항혈전 치료, 환자의 위험도에 따라 관동맥 협착이나 폐색을 해결하기 위한 혈관 재관류요법, 그리고 심혈관계 발작을 줄이기 위한 위험인자 조절과 약물치료가 있다.⁸⁾ 이 중에서 급성관상동맥증후군의 표준약물 치료는 항혈전 치료에 속하는 항혈소판 약물요법이다. 항혈소판 약물요법은 혈전생성을 억제하여 급성관상동맥증후군 환자의 치료에서 매우 중요한 약제이다.⁹⁾ 이에 속하는 1차 치료제로서 aspirin과 clopidogrel이 널리 쓰여져 왔으나, 최근에 들어와 내성의 보고와 약효 면에 문제점이 제기되고 있다.^{10,11)} 특히, clopidogrel의 경우, 주요 대사효소인 CYP2C19과 관련한 유전학적 변이는 저항성이 있는 환자에 있어서 심혈관 사건의 발생률이 높고 재발이나 예방효과도 감소가 많이 보고된다.^{11,12)} CYP2C19의 변이가 백인보다 동양인에게 더 많고(백인 30%, 동양인 55%) 이에 따라 같은 용량의 clopidogrel을 투여하여도 치료효과가 동일하지 않고 임상결과도 다르게 나타나게 된다.¹³⁾ 낮은 약물효과가 발생하였다고 해서 단순히 용량을 증가시키는 것으로 임상적 증상이 개선되지 않음을 GRAVITAS 연구 등에서 결론을 내고 있다.¹⁴⁾

따라서 새로운 항혈소판제에서 새로운 약제 개발의 필요성이 대두되었고, 이런 흐름에 맞추어 최근 들어 clopidogrel을 이은 새로운 P2Y₁₂ 수용체 억제제로 prasugrel과 ticagrelor가 개발되었다.^{9,15)} Clopidogrel의 경우, 약효를 내기 위해서 활성 대사체로 대사가 이루어져야 하고 대사 시에도 제한적으로 전

환이 된다(불활성화 85%, 활성화 15%). 반면에, prasugrel은 100%가 중간체로 되어 간의 효소에 의해 활성대사체로 대사되므로 대사에 의한 제한이 없다. 그리고 약효 발현시간도 clopidogrel에 비하여 빠르고 유전적 변이의 영향 가능성도 낮다고 보여진다.¹⁶⁾ 또 다른 새로운 약제인 ticagrelor의 경우는 앞의 두 약제와 달리 흡수가 될 때 이미 자체가 활성약물의 형태이며 P2Y₁₂ 수용체에 가역적으로 작용한다.¹⁷⁾ 간에서 대사 과정을 거치지않고 바로 작용하므로 체내에서 보다 빠르게 작용할 수 있는 점과 CYP의 유전적 다형성과 연관이 없어서 환자 개인 간 항혈소판 효과의 차이의 가능성도 거의 없다는 점이 큰 장점이다.¹⁸⁾ 이렇듯 기존 표준치료약물의 문제점에 보고와 이를 개선시킨 약물의 등장으로 항혈소판 치료지침에 변화가 일어나는 상황이다.^{19,20)}

이러한 변화에 맞추어 미국과 유럽을 비롯한 선진국에서는 보다 더 효율적인 급성관상동맥증후군 관리를 위해 이를 반영한 개정된 가이드라인을 발표하였다.²¹⁾ 미국 ACC/AHA에서는 ST분절상승 심근경색증에 대해서 2004년 나온 이후로 다양한 주요 연구결과들이 더해지고 꾸준히 개정되어 오면서 최신약물지침으로 2013년도 가이드라인이 있다. 그리고 불안정성 협심증 및 ST분절 비상승 심근경색증에서는 2007년도 가이드라인을 시작으로 계속적으로 개정이 이루어지면서 2012년도에 발표된 개정판이 현재 지침으로 쓰이고 있다.²²⁾ 유럽 ESC에서도 2011년에 불안정성 협심증 및 ST분절 비상승 심근경색증에 대한 권고안과 2012년에 ST분절 상승 심근경색증에 대한 권고안을 발간하였다.²³⁾ 국내에서도 이러한 새로운 움직임에 발맞추어, 선진국의 치료지침 개정판과 주요 연구결과들을 반영한 권고안의 필요성이 제기되고 있다.²⁴⁾

본 연구에서는 전체적인 흐름을 파악하기 위하여 미국과 유럽 각각의 가이드라인이 개정되어 온 것을 조사하고, 그 이후에 최신 가이드라인과 이전 가이드라인의 비교를 통하여 선진국에서의 ST분절 상승 심근경색증과 불안정 협심증/ST분절 비상승 심근경색증에서의 항혈소판제의 약물요법 가이드라인에 대한 변화를 파악하고자 한다. 더 나아가서는 미국, 유럽, 그리고 한국 간의 최신 가이드라인을 비교하고자 한다.

연구 방법

급성관상동맥 증후군에 관한 미국, 유럽 그리고 한국 각각의 가이드라인이 개정되어 온 변화를 알아보기 위하여 다음의 각 기관의 사이트를 활용하였다.^{22,23,25)}

- 미국심장학회(the American College of Cardiology, ACC) / 미국심장협회(the American Heart Association, AHA) Joint Guidelines (http://my.americanheart.org/professional/Statements-Guidelines/ByTopic/TopicsA-C/ACCAHA-Joint-Guidelines_UCM_321694_Article.jsp)
- 유럽심장학회(European Society of Cardiology, ESC) Clinical Practice Guidelines (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-Clinical-Practice-Guidelines-list/listing>)

- 대한심혈관중재학회(Korea Society of Interventional Cardiology, KSC) (http://www.kscvi.org/new_ksic2015/ksic_data/board/lists/page/1/b_id/5)

위 기관으로부터 발행된 급성관상동맥 증후군 치료 가이드라인은 ‘ST-분절 상승 심근경색증’과 ‘불안정 협심증/ST-분절 비상승 심근경색증’으로 구분되어 있으며, 이 두 질환의 치료 가이드라인에 대하여 조사하였다.

이러한 가이드라인에 대하여 본 연구에서는 새로이 개정된 최신 약물요법 가이드라인과 이전에 발행한 가이드라인을 비교 연구 수행하였고, 또한 각 나라별로 가이드라인을 비교 연구 수행하였다(Fig. 2). 최신 약물요법 가이드라인과 이전 가이드라인을 비교 연구하기 위하여 미국의 경우, ST-분절 상승 심근경색증에 관해서 2013년도와 2009년도 가이드라인을 비교 분석하였다.^{26,27)}

- 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction
- 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update)

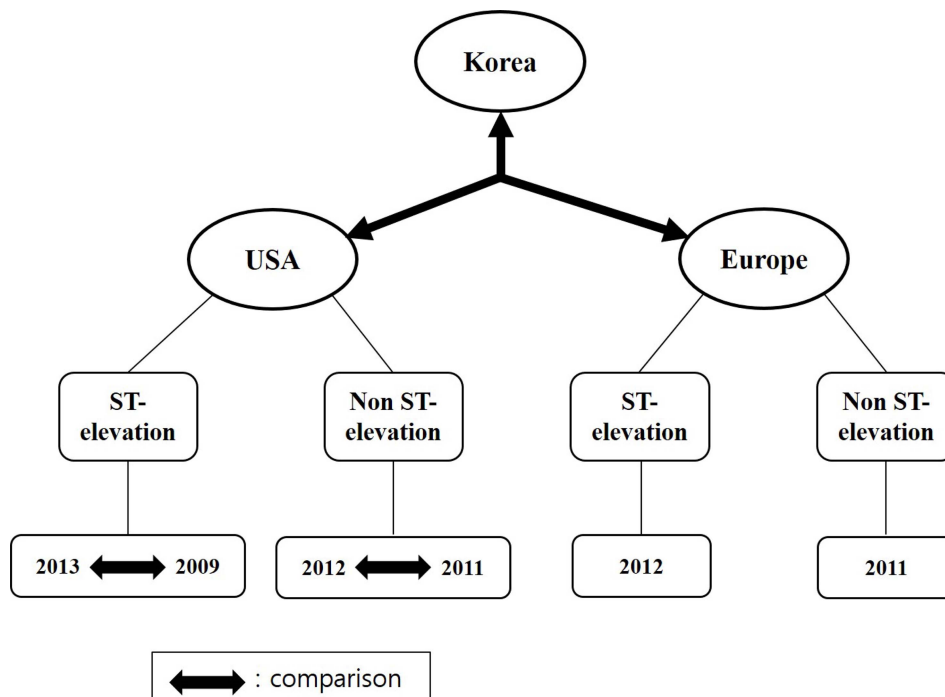


Fig. 2. Diagram of guidelines comparison between the USA, Europe, and Korea. The numbers indicate publication years.

불안정 협심증/ST-분절 비상승 심근경색증은 2012년도와 2011년도 가이드라인을 비교 분석하였다.^{28,29)}

- 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update)
- 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction

각 나라별 최신 약물요법 가이드라인 비교연구를 위하여 ST-분절 상승 심근경색증의 경우 미국 ACC/AHA (2013년 가이드라인), 유럽 ESC (2012년 가이드라인), 그리고 한국의 KSC (2012년 가이드라인)에서 각각 발행한 아래의 가이드라인을 비교 분석하였다.^{25,26,30)}

- 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction
- Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation (Management of ESC guideline)
- 2012 Guideline for pharmacotherapy of anti-platelet agent

for acute coronary syndrome (KSC guideline)

또한 ST-분절 비상승 심근경색증에 대하여 역시 미국 ACC/AHA (2012년 가이드라인), 유럽 ESC (2011년 가이드라인), 그리고 한국 KSC (2012년 가이드라인)에서 발행한 다음의 최신 약물요법 가이드라인을 비교 분석하였다.^{25,28,31)}

- 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update)
- Acute Coronary Syndromes (ACS) In Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation (Management of) (ESC guideline)
- 2012 Guideline for pharmacotherapy of anti-platelet agent for acute coronary syndrome (KSC guideline)

연구 결과

미국과 유럽의 급성 관상동맥 증후군 치료에서 약물요법 가이드라인 현황

미국심장학회(ACC), 미국심장학회재단(ACCF), 그리고 미

Table 1. History of pharmacotherapy guidelines for ST-Elevation Myocardial Infarction and Unstable Angina /Non-ST-Elevation Myocardial Infarction in the USA.

	ACC/AHA Guidelines	Year Published
STEMI	ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction	2004
STEMI/NSTEMI	ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures	2006
NSTEMI	ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction	2007
STEMI	2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction	2007
STEMI/NSTEMI	ACC/AHA 2008 Performance Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction	2008
STEMI	2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update)	2009
NSTEMI	2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline)	2011
NSTEMI	2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction	2011
NSTEMI	2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update)	2012
STEMI	2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction	2012

Table 2. History of pharmacotherapy guidelines for ST-Elevation Myocardial Infarction and Unstable Angina /Non-ST-Elevation Myocardial Infarction in Europe.

ESC Guidelines		Year Published
STEMI/NSTEMI	Antiplatelet Agents (Expert Consensus Document on the Use of)	2004
NSTEMI	Acute Coronary Syndromes (ACS) In Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation (Management of)	2011
STEMI	Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation (Management of)	2012

국심장협회(AHA)에서 ST-분절 상승 심근경색증(STEMI)과 불안정 협심증/ST분절 비상승 심근경색증(UA/NSTEMI)에 대해 질환별로 가이드라인을 꾸준히 개정해오고 있다. 먼저 STEMI에 관해서는 2004년 “ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction”을 시작으로 3년 후인 2007년에 개정이 이루어졌고, 2004와 2007 가이드라인을 업데이트한 가이드라인이 2009년에 나왔다. 그리고 현재 미국의 STEMI 치료를 위한 최신 약물 요법 가이드라인은 2012년도에 발행된 “2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction” 이다(Table 1).

NSTEMI에 관련하여서는, 2007년에 “ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction”으로 첫 가이드라인이 나왔다. 2011년에 “2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline)” 와 “2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction” 2개의 가이드라인이 발표되었다. 바로 다음 해인 2012년에는 2007과 2011 가이드라인을 업데이트하여 발행되었다(Table 1).

이뿐만 아니라, 임상에서 지침으로 쓰이도록 2006년과 2008년에 STEMI와 NSTEMI를 가진 성인환자를 대상으로 임상성 과측정(Clinical Performance Measures)을 실시하여 ACC와 AHA에서 발표한 임상진료지침(Clinical practice guidelines)도 있다. 신뢰할만한 증거들을 기반으로 한 이 임상진료지침은 실제 임상에서 환자의 진료나 치료적 측면에서 더 나은 결과를 내고, 의료진들에게 더 발전되고 개선된 의료를 환자에게 제공하고 검증할 목적을 가진다.^{32,33)}

한편, 유럽의 심장학회인 European Society of Cardiology (ESC)에서는 2004년에 “Antiplatelet Agents (Expert Consensus Document on the Use of)”로 항혈소판제 공통의 가이드라인으로 시작하였다. STEMI에 대하여서는 2012년에 “Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of)”로, NSTEMI는 2011년에 “Acute

Coronary Syndromes (ACS) In patients presenting without persistent ST-segment elevation (Management of)”로 각각 가이드라인이 현재 발행되어 있다(Table 2).

미국 ACC/AHA 가이드라인 2009년도와 2013년도 비교: ST분절 상승 심근경색증

STEMI 최신 가이드라인과 이전 가이드라인에서 가장 두드러진 점으로는 ticagrelor가 새로이 추가됨으로써 기존에 사용하던 clopidogrel나 prasugrel을 각각 사용하던 용어가 P2Y₁₂ receptor inhibitor로 통칭하여 쓰고 있다는 것이다. 증거수준(level of evidence; LOE) B로 새로이 추가된 ticagrelor의 부하용량(loading dose)은 180 mg, 유지용량(Maintenance dose)은 90 mg 하루 두 번이다. 또 다른 차이점은 aspirin의 유지용량이다. 81 mg으로 이는 직전의 가이드라인과도 달라진 점이면서 다른 나라의 가이드라인과 비교 시도 더 낮은 유지용량으로 특이한 사항이다.²¹⁾ 항응고요법(Anticoagulation therapy)에서 ClassIII에 fondaparinux에 대한 사항이 새로이 추가되었다. 혈전용해 치료(fibrinolytic therapy)에서는 증거수준이 높아졌고 clopidogrel 투여지속 기간도 1년으로 변경되었다. 그 외에도 GP IIb/IIIa 수용체 길항제(GP IIb/IIIa receptor antagonist)에서는 해당 약물 투여경로와 방법 그리고 환자조건 등을 더 상세히 기술하고 있다.

미국 ACC/AHA 가이드라인 2011년도와 2012년도 비교: 불안정 협심증/ST분절 비상승

심근경색증 NSTEMI에서도 STEMI와 유사하게, 전반적으로 ticagrelor와 prasugrel이 추가된 것이 가장 큰 특징이며, clopidogrel 단독이었거나, thienopyridine 등으로 되어 있던 부분들이 prasugrel이나 ticagrelor의 추가로 인하여 P2Y₁₂ receptor inhibitor로 더 큰 범위의 용어로 바뀌었다. 새로 추가된 두 약물의 용량은 ticagrelor의 경우, 부하용량은 180 mg, 유지용량은 90 mg 하루 두 번이고, prasugrel은 초기용량은 60 mg, 유지용량은 10 mg으로 권고하고 있다. 또한, 항혈소판요법(antiplatelet therapy)의 기간도 12개월까지로 바뀌었다. 그리고 aspirin의 유지용량도 STEMI와 마찬가지로 81 mg으로 변경하여 가이드라인에 제시하고 있다. 마지막으로 warfarin 요법에서 aspirin과 P2Y₁₂ 억제제(P2Y₁₂ inhibitor) 약물요법을

받고 있는 UA/NSTEMI 환자에게 INR 수치를 낮추는 것에 있어서 경구 항응고요법이 적합하다고 새 권고를 2012 가이드라인에 근거수준 C로 추가하였다.

미국, 유럽 그리고 한국의 급성 관상동맥 증후군 치료에서 항혈소판 약물요법 가이드라인 비교: ST분절 상승 심근경색증

1차적으로 두 가이드라인 모두 aspirin을 가능한 빨리 초기 사용과 한번 사용 후에는 평생 복용을 권고하고 있다. 초기용량에는 ACC/AHA에서는 162-325 mg/일 그리고 ESC에서는 경구투여 시는 150-300 mg, 정맥주사 시는 80-150 mg을 제시하고 있다. 국내의 경우에는 초기용량 200-300 mg으로 두 나라와 다른 용량범위를 권고하고 있다. 평생치료(life-long therapy)에는 ACC/AHA는 초기용량과 같은 162-325 mg, ESC에서는 75-100 mg을 하루권장량으로 언급하고 있다. 특이사항으로는 ACC/AHA에서는 P2Y₁₂ 수용체 억제제로 ticagrelor를 선택할 시 잠재적인 높은 용량의 aspirin을 복용하게 되면, ticagrelor의 작용에 영향을 더 미칠 수 있다고 보아 81 mg으로 낮은 유지용량을 조심스레 권고하고 있다. 국내에서는 100-200 mg을 하루에 투여하고 지속적으로 평생 투여하기를 권하고 있다.

ACC/AHA와 ESC 가이드라인 모두 aspirin에 P2Y₁₂ 수용체 억제제를 가능한 추가하고 이중 항혈소판 요법(dual of dual antiplatelet therapy, DAPT)으로 12개월을 권고하고 있다. 두 가이드라인의 가장 큰 차이점은 P2Y₁₂ 수용체 억제제에 해당하는 약물들 간의 권고등급(class of recommendation, COR)이다. ACC/AHA에서는 clopidogrel, prasugrel 그리고 ticagrelor를 권고등급 IB로 세 약물 모두 동일하게 두고 있으나, ESC에서는 새로 추가된 prasugrel과 ticagrelor를 IB로 clopidogrel를 IC로, clopidogrel을 prasugrel이나 ticagrelor 사용이 불가능한 경우에 사용하라는 전제를 붙이면서 권고수준을 더 높게 두고 있다. 국내의 경우에는 P2Y₁₂ 수용체 억제제인 세 약물의 권고등급이 미국과 같은 IB로 두고 있다.

GP IIb/IIIa 수용체 길항제를 PCI동안 사용하는 것의 중요도가 두 가이드라인 모두 이전과 비교 시 감소하였고, abciximab이 권고등급 IA로 IB의 eptifibatide 또는 tirofiban보다 여전히 더 높은 권고 약제로 유지하였다. 상류루틴치료(upstream routine therapy)로 GP IIb/IIIa 수용체 길항제를 사용하는 것은 두 가이드라인 모두 IIbB로 낮은 권고등급을 가지며, 특히나, ESC에서는 거대 혈전이 있고(massive thrombus load), 재혈류(reflow) 흐름이 낮거나 없는 경우에 GP IIb/IIIa 수용체 길항제를 구제치료(bailout therapy)로 사용하기를 권고하고 있다. 국내에서도 Class I에 해당하는 GP IIb/IIIa 수용체 길항제 관련 권고안은 없고 Class IIa로 일차적 관동맥 중재술 시작 시 스텐트 삽입 여부와 관계 없이 GP IIb/IIIa 수용체 길항제를

투여할 수 있다고 언급한다. 해당 약제 간의 권고등급은 미국과 같다.

미국, 유럽 그리고 한국의 급성 관상동맥 증후군 치료에서 항혈소판 약물요법 가이드라인 비교: 불안정 협심증/ST분절 비상승 심근경색증

두 가이드라인 모두 aspirin을 가능한 빨리 초기사용과 한번 사용 후에는 평생 복용을 권고하고 있다. 초기용량에는 ACC/AHA에서는 162-325 mg/일 그리고 ESC에서는 경구투여 시는 150-300 mg, 정맥주사 시는 80-150 mg을 제시하고 있다. 평생 치료(life-long therapy)에는 ACC/AHA는 초기용량과 같은 162-325 mg, 출혈경향성이 증가된 환자의 경우는 75-162 mg, ESC에서는 75-100 mg을 하루권장량으로 언급하고 있다. 국내 권고안에서는 용량에 대한 언급은 없으며 평생 지속적으로 복용하라고 제시하고 있다.

STEMI에서와 같이 NSTEMI에서도 ACC/AHA와 ESC 가이드라인 모두 aspirin에 P2Y₁₂ 수용체 억제제를 가능한 추가하며 12개월을 이중 항혈소판 요법의 기간으로 권고하고 있다. P2Y₁₂ 수용체 억제제 약제들의 권고등급은 NSTEMI에서도 STEMI에서와 동일하며, 다른 점은 ACC/AHA에서 PCI 시에 prasugrel 유지용량이 10 mg인데, 75세 이상 노인 환자이거나 60 kg 이하의 저체중 환자의 경우에는 5 mg으로 절반의 용량을 권고하고 있다는 것이다. 국내에서는 NSTEMI에서 추가된 다른 점은 clopidogrel에서의 높아진 유지용량이다. 권고등급은 ACC/AHA가 IIBB이고 ESC가 IIaB로 다르지만, 유지용량을 투여하는 첫 1주일 가량은 150 mg을 사용하고 이후 75 mg으로 감량하여 투여하는 점은 두 가이드라인 모두 동일하게 권고하고 있다. 국내의 경우에는 STEMI와 마찬가지로 해당 약제들의 권고등급이 동일하게 IB로 두고 있다. 차이가 나는 부분은 PCI전 초기 침습적 치료에 있어서 미국과는 달리 국내에서는 ticagrelor가 빠져있다는 점이다. 그 외의 다른 점은 clopidogrel 초기용량이 300-600 mg으로 범위가 국내의 경우 넓다는 것이다. 그리고 가장 두드러지는 점은 삼제요법에 관한 것이다. Clopidogrel의 유전적 다형성에 기인한 내성을 극복하기 위한 방법으로 국내에서는 aspirin, clopidogrel, 그리고 cilostazol 세 약제를 같이 투여하는 삼제요법을 국내에서만 제기하고 있다.

GP IIb/IIIa 수용체 길항제에서 두 가이드라인 모두 eptifibatide 또는 tirofiban을 더 선호하며 권고등급은 ACC/AHA가 IB이고 ESC가 IIaB로 다르다. 또 다른 점은 ACC/AHA에서는 GP IIb/IIIa 수용체 길항제를 높은 출혈위험성이나 허혈성 문제에 관한 낮은 위험성을 가진 환자에서 상류치료로 사용하기를 권고하지 않고 있으며, ESC에는 루틴 상류 치료에 사용되는 그 자체를 권고하지 않고 있다. 국내 권고안에서는 GP IIb/IIIa 수용체 길항제에 관한 언급이 되어 있지 않다.

고 찰

본 연구에서 미국과 유럽 각각의 가이드라인 현황과 미국 ACC/AHA의 경우, 최신 가이드라인과 이전 가이드라인 비교 분석을 하고 궁극적으로는 미국, 유럽 그리고 한국의 가이드라인을 비교 및 고찰하였다. 미국과 유럽 각각 가이드라인 현황 비교는 미국의 경우는 개정되어 온 횡수는 STEMI나 UA/NSTEMI 둘 다 같았고 중간에 두 번 임상 지침안도 두 질환 묶어서 나왔다.²²⁾ 다만 UA/NSTEMI가 STEMI에 비해서 비교적 더 최근에 개정이 자주 이루어졌고, 가이드라인 현황 비교표에서는 빠졌으나 최근에 UA/NSTEMI에 관한 개정된 2014 가이드라인이 발표되었다.^{22,34)} 이와 같이 가이드라인이 자주 업데이트되므로 이런 변화를 이해하고 빨리 받아들이기 위해서라도 본 연구와 같은 가이드라인 비교 및 연구가 더 빈번하게 필요하다.

유럽의 경우는 STEMI와 NSTEMI 단독 가이드라인은 아직 하나씩 나와서 그 간의 현황이나 최신과 직전 가이드라인 비교를 할 수 없어서 미국 ACC/AHA에서와 같은 연구 진행을 동일하게 하지 못하였다. 미국과 유럽을 비교하여 보았을 때, 미국 ACC/AHA에서 더 많은 개정을 하여왔고, 거기에 더하여 임상진료지침도 같이 개정해 왔던 사실을 기반으로 미국 ACC/AHA 가이드라인을 유럽 ESC 가이드라인보다 좀 더 면밀하게 분석하였다. 이러한 이유와 더불어 유럽의 가이드라인이 STEMI와 UA/NSTEMI 각각 하나씩만 존재하기 때문에 미국 ACC/AHA 최신과 직전 가이드라인을 직접 비교 분석하였다.²³⁾ 결론적으로 가장 큰 특징으로 P2Y₁₂ 수용체 억제제 용어의 통합과 이차 예방으로써의 aspirin의 유지용량이다.²¹⁾ Aspirin의 유지용량은 유럽 ESC 가이드라인과 비교 시도 미국 ACC/AHA 가이드라인의 특징적인 차이점이다. 최근에 개발된 신약인 ticagrelor와 병용 시 ticagrelor의 작용을 강화시켜 부작용을 유발할 수도 있다는 보고를 미국에서는 받아 들여 새롭게 가이드라인에 추가한 것으로 사료된다.³⁵⁻³⁷⁾ 이러한 부분이 미국과 유럽이 각각 가이드라인에서 P2Y₁₂ 수용체 억제제 약제들 간의 권고등급의 차이에도 기여하였을 것이라고 본다.

미국 ACC/AHA와 유럽 ESC 가이드라인을 비교하였을 시, STEMI에서 위에서 언급한 aspirin의 유지용량이 ACC/AHA의 경우가 ESC보다 더 낮은 용량을 권고하고 있다는 것이 첫 번째로 주목할 만한 부분이다.³⁸⁾ 그리고 다음으로 주의 깊게 볼 사항은 P2Y₁₂ 수용체 억제제 약제들 간의 권고등급의 차이이다.³⁹⁾ 사실상 이러한 두 가이드라인의 차이와 신약인 prasugrel과 ticagrelor의 등장과 임상 연구결과들을 바탕으로 본 연구가 시작되고 진행되었다. 연구배경에서도 언급하였듯이, clopidogrel의 유전적 대립인자 존재 시의 기대한 항혈소판 효과의 저해와 내성의 문제로 prasugrel과 ticagrelor의 개발이 되었다.^{11,40,41)} 새로운 두 약물 모두 이러한 유전적 다형성에

영향을 거의 받지 않는다고 보고되고 있고 특히 ticagrelor의 경우 그 자체가 활성형이라 약효 발현 시간이 빠른 장점이 있어 시간이 중요한 급성관상동맥 증후군 치료에서 큰 관심을 받고 있다.⁴²⁾ 이러한 최신 임상 연구 결과를 더 반영하여 ESC 가이드라인에서 새로운 두 약제의 권고등급이 기존의 P2Y₁₂ 수용체 억제제의 표준치료제로 여겨졌던 clopidogrel보다 더 높게 된 것이라고 본다. 반면에 미국의 경우는 앞서 말한 대로 급성관상동맥 증후군에서 가장 일차적으로 쓰이는 aspirin과 ticagrelor와의 병용 투여 시의 의도치 않은 효과에 대한 고려로 인해 ticagrelor를 더 조심스럽게 권고하고 있는 것으로 보인다.⁴³⁾ Clopidogrel의 단점이었던 약물반응의 변동성이 ticagrelor에서는 보다 개선되어 약물반응이 일정해졌다고는 하나 약물반응에는 하나의 원인 인자만이 영향을 미치는 것이 아니기 때문에 여러 변동에 기인하는 인자들이 여전히 존재하므로 신규 약제들이 완전히 기존 약제를 대체하기는 힘들다고 본다.^{44,45)} 이렇게 생각하는 다른 이유로는 clopidogrel의 특허 만료기간이 끝남으로써 고가의 신약과는 달리 약물 가격이 낮아져서 경제적 측면의 이점을 가질 수가 있다는 것과, 여기에 더하여 최근 약물스텐트 기술이 1세대에서 2세대로 발전하면서 기존의 항혈소판 약물과 신규 항혈소판 약물간의 혈소판 억제 작용에 대한 임상적 결과를 비교하여 검증하기도 힘들다는 것이다.⁴⁶⁻⁵⁰⁾ 이러한 점들을 전반적으로 고려하여 보았을 때, 그래도 유전자 검사나 혈소판 활성화도 검사 등을 통해 clopidogrel의 효과가 덜하다고 판단되는 경우 등에는 prasugrel이나 ticagrelor를 우선적으로 사용하여도 임상적 효과 측면에서 더 좋다고 생각한다.⁵¹⁻⁵³⁾ 미국ACC/AHA에서도 clopidogrel과 prasugrel 또는 ticagrelor간의 권고등급 차이가 그리 크게 나는 것이 아니며 다만 유럽 ESC의 가이드라인보다 조금 더 조심스럽게 신규 약제들을 권고하고 있을 뿐이다. 국제적 흐름이 prasugrel과 ticagrelor 이 두 신규약제들 쪽으로 기울고 있다고 볼 수 있다.⁵⁴⁾

국내 권고안을 보면 P2Y₁₂ 수용체 억제제 약제들의 권고등급도 미국과 동일하게 ClassIB인 것을 보아 유럽보다는 미국의 가이드라인과 더 가깝다고 보여진다. UA/NSTEMI에서는 초기 침습적 치료에서는 PCI전에는 ticagrelor가 언급되어 있지 않고 삼제요법으로도 clopidogrel을 쓰고 있으며, 보존적 치료에서도 ticagrelor에 대해서는 권고하는 내용이 없다.⁵⁵⁾ 이로 보아 국내의 경우는 P2Y₁₂ 수용체 억제제 약제들로 prasugrel과 ticagrelor를 미국과 같은 등급으로 권고는 있으나, 실제 임상적 사용에서의 권고는 없는 것으로 판단된다. Clopidogrel 내성에 기인하는 대사효소 CYP2C19의 변이가 백인보다 동양인에게 더 많다는 사실을 생각한다면 신규 약제들에 대하여 국내 권고안의 개정이 중요함을 알 수 있다.⁵⁶⁾ 이러한 좀 더 한국에 특이적 상황과 국제적 동향에 맞추어 보다 적극적인 신규 약제들에 관한 권고 사항의 보완이 필요하다.⁵⁷⁾

결론

본 연구에서는 급성관상동맥 증후군인 ST-분절 상승 심근경색증과 불안정 협심증/ST-분절 비상승 심근경색증으로 나누어 미국 ACC/AHA와 유럽 ESC 가이드라인의 현황 조사하였고 이를 바탕으로 최신 가이드라인과 직전의 가이드라인의 비교 연구를 하였다. 더 나아가 미국, 유럽 그리고 한국의 가이드라인을 비교함으로써 국제적 흐름과 동향을 파악하고 국내 권고안의 보완이 필요하다는 결론에 도달하였다. 이러한 가이드라인 비교 연구와 국제적 흐름 파악은 선진국과 국내 가이드라인 사이의 차이점을 줄이고 좀 더 나은 임상적 치료효과를 내기 위해 약물요법 발전의 필요성을 인식하게 하고 따라서 국내 권고안의 개정의 움직임에 힘을 실어 준다는 의의를 가진다. 앞으로 이를 위하여 보다 빠른 권고안의 개정에 대한 노력과 나아가 미국과 유럽과는 다른 국내 임상 현장을 고려하고 각 환자의 상황에 맞추어 임상 전문가들의 판단 하에 새로운 권고사항들을 적용하여야 할 것이다.

참고문헌

- Overbaugh, Kristen J. Acute coronary syndrome. *AJN* 2009;109(5):42-52.
- Yun DD, Alpert JS. Acute coronary syndromes. *Cardiology* 1997;88:223-37.
- Park SJ. Acute coronary syndrome. *Korean Circulation J* 1998;28(12):2066-75.
- Molife C, Frech-Tamas F, DeKoven M, *et al.* Comparison of healthcare resource utilization and costs in patients hospitalized for acute coronary syndrome managed with percutaneous coronary intervention and receiving prasugrel or ticagrelor. *J Med Econ*, in press.
- Fanari Z, Weiss S, Weintraub WS. Cost effectiveness of antiplatelet and antithrombotic therapy in the setting of acute coronary syndrome: current perspective and literature review. *Am J Cardiovasc Drugs*, in press.
- Kim J, Lee E, Lee T, Sohn A. Economic burden of acute coronary syndrome in South Korea: a national survey. *BMC Cardiovasc Disord* 2013;13(55):1-8.
- Korsnes JS, Davis KL, Ariely R, *et al.* Health care resource utilization and costs associated with nonfatal major adverse cardiovascular events. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21(6):443-50.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, *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 (writing committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction). *Circulation*. 2007;116:e148-e304.
- Vos GJ, Bennaghmouch N, Qaderdan K, *et al.* Management of the patient with an acute coronary syndrome using oral anticoagulation. *Neth Heart J*, in press.
- Brener SJ, Maehara A, Mintz GS, *et al.* Effect of prior aspirin treatment on patients with acute coronary syndromes: insights from the PROSPECT study. *J Invasive Cardiol*, in press.
- Johnson SG, Gruntowicz D, Chua T, *et al.* Financial analysis of CYP2C19 genotyping in patients receiving dual antiplatelet therapy following acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21(7):552-7.
- Wei YQ, Wang DG, Yang H, *et al.* Cytochrome P450 CYP 2C19*2 Associated with adverse 1-year cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One* 2015;10(7):1-8.
- Kim IS, Choi BR, Jeong YH, *et al.* The CYP2C19*2 and CYP2C19*3 polymorphisms are associated with high post-treatment platelet reactivity in Asian patients with acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):897-9.
- Rollini F, Angiolillo DJ, Cattaneo M. The GRAVITAS study. *G Ital Cardiol* 2012;13(1):1-5.
- Bavishi C, Panwar S, Messerli FH, *et al.* Meta-analysis of comparison of the newer oral P2Y₁₂ inhibitors (prasugrel or ticagrelor) to clopidogrel in patients with non-ST-Elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, in press.
- De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, *et al.* Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3(4):363-72.
- Patel MR, Becker RC, Wojdyla DM, *et al.* Cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with peripheral arterial disease treated with ticagrelor compared with clopidogrel: Data from the PLATO Trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(6):734-42.
- Kang HJ, Clare RM, Gao R, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in Asian patients with acute coronary syndrome: a retrospective analysis from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2015;169(6):899-905.
- Páramo JA. New era in antiplatelet therapy based on results from recent clinical trials. *Med Clin* 2011;137(11):504-8.
- Gandhi S, Zile B, Tan MK, *et al.* Increased uptake of guideline-recommended oral antiplatelet therapy: insights from the Canadian acute coronary syndrome reflective. *Can J Cardiol* 2014;30(12):1725-31.
- Huber K, Lip GY. Differences between ACC/AHA and ESC Guidelines on antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2013;110(1):11-3.
- AmericanHeartAssociation (http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/ByTopic/TopicsA-C/ACCAHA-Joint-Guidelines_UCM_321694_Article.jsp)
- European Society of Cardiology (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-Clinical-Practice-Guidelines-list/listing>)
- Woo JS, Kim MK. Updates in the management of patients with acute coronary syndrome. *Korean J Med* 2009;76(6):661-676.
- Korea Society of Interventional Cardiology (http://www.ksicv.org/new_ksic2015/ksic_data/board/lists/page/1/b_id/5)
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(4):e78-140.
- Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, *et al.* 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update). *J Am Coll Cardiol* 2009;54(23):2205-2241.
- Jneid H, Anderson JL, Wright RS, *et al.* 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable

- angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(7):645-681.
29. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, *et al.* 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the 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 foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2011;123(18):e426-e579.
 30. Steg G, James SK, Atar D, *et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-2619.
 31. Hamm W, Bassand JP, Agewall S, *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.
 32. Krumholz HM, Anderson JL, Brooks NH, *et al.* ACC/AHA clinical performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on performance measures (writing committee to develop performance measures on ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction). *Circulation* 2006;113(5):732-761.
 33. Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL, *et al.* ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on performance measures (writing committee to develop performance measures for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction). *Circulation* 2008;118(24):2598-2648.
 34. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, *et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;62(24):e139-228.
 35. Kander T, Dankiewicz J, Friberg H, *et al.* Platelet aggregation and clot formation in comatose survivors of cardiac arrest treated with induced hypothermia and dual platelet inhibition with aspirin and ticagrelor; a prospective observational study. *Crit Care* 2014;18(5):495.
 36. Kander T, Brokopp J, Erlinge D, *et al.* Temperature effects on haemostasis in whole blood from ticagrelor- and aspirin-treated patients with acute coronary syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* 2015;75(1):27-35.
 37. Berger JS. Aspirin, clopidogrel, and ticagrelor in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2013;112(5):737-745.
 38. Xian Y, Wang TY, McCoy LA, *et al.* Association of discharge aspirin dose with outcomes after acute myocardial infarction: insights from the treatment with ADP receptor inhibitors: longitudinal assessment of treatment patterns and events after acute coronary syndrome (TRANS-LATE-ACS) Study. *Circulation* 2015;132(3):174-181.
 39. Serebruany VL, Pershukov IV. The differences between the guidelines of the European society of cardiology and the American college of cardiology/American heart association for oral P2Y₁₂ inhibitor therapy in the management of patients with acute coronary syndromes. *Kardiologiia* 2013;53(7):70-77.
 40. Wouter JJ, Collet JP, De Luca L. Antiplatelet therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing myocardial revascularisation: beyond clopidogrel. *Curr Med Res Opin* 2012;28(2):203-211.
 41. Rahman A, Latona J. New oral anticoagulants and perioperative management of anticoagulant/antiplatelet agents. *Aust Fam Physician* 2014;43(12):861-866.
 42. Htun WW, Steinhubl SR. Ticagrelor: the first novel reversible P2Y₁₂ inhibitor. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(2):237-245.
 43. Serebruany VL, DiNicolantonio JJ. Viewpoint: mismatch between the European and American guidelines on oral antiplatelet P2Y₁₂ inhibitors after acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2013;110(1):5-10.
 44. Linn CE, Shah NK, Epstein BJ. Role of CYP450 in antiplatelet therapy: considerations for patients at risk for further cardiovascular or cerebrovascular problems. *J Pharm Technol* 2013;29(2):72-77.
 45. Caldeira D, Pinto F, Ferreira J. Dyspnea and reversibility profile of P2Y₁₂ antagonists: systematic review of new antiplatelet drugs. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14(4):303-311.
 46. Kazi, DS, Garber AM, Shah RU, *et al.* Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome. *Ann Intern Med* 2014;160(4):221-232.
 47. Yamwong S, Permsuwan U, Tinmanee S, *et al.* Long-term cost effectiveness of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes in Thailand. *Health Econ Rev* 2014;4(1):17.
 48. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, *et al.* Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004;110(10):1226-30.
 49. Bahler CK, Hann CR, Fjield T, *et al.* Second-generation trabecular meshwork bypass stent (iStent inject) increases outflow facility in cultured human anterior segments. *Am J Ophthalmol* 2012;153(6):1206-13.
 50. Colombo A, Chieffo A, Frasher A, *et al.* Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(20):2086-97.
 51. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Plakomyti TE, *et al.* Ticagrelor in clopidogrel-resistant patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2012;60(2):332-3.
 52. Norgard, NB, Dinicolantonio JJ. Clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor? A practical guide to use of antiplatelet agents in patients with acute coronary syndromes. *Postgrad Med* 2013;125(4):91-102.
 53. Ticagrelor (Brilinta) - better than clopidogrel (Plavix)? *Med Lett Drugs Ther* 2011;53(1372):69-70.
 54. Rafeedheen R, Bliden KP, Liu F, *et al.* Novel antiplatelet agents in cardiovascular medicine. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2015 Jun;17(6):383.
 55. Guideline for pharmacotherapy of anti-platelet agent for acute coronary syndrome. Korea Society of Interventional Cardiology (2012)
 56. Soric MJ, Rowland A, McKinnon RA, *et al.* CYP2C19 genotype has a greater effect on adverse cardiovascular outcomes following percutaneous coronary intervention and in Asian populations treated with clopidogrel: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7(6):895-902.
 57. Oh IY, Park KW, Kang SH, *et al.* Association of cytochrome P450 2C19*2 polymorphism with clopidogrel response variability and cardiovascular events in Koreans treated with drug-eluting stents. *Heart* 2012;98(2):139-44.