

## 관상동맥 질환의 최신 치료경향

전남대학교 의과대학 내과학교실

강 정 채

### 급성 심근경색증

#### 1. 급성 심근경색증의 치료

급성 심근경색증에 의한 사망의 절반이 발병 후 첫 1 시간 이내에 일어나며 주로 심실세동에 의해 야기된다. 이들 중 약 60%에서는 첫 진료자에 의한 재세동으로 구조될 수 있다. 또 급성 심근경색증 환자에서 조기 재관류는 좌심실 기능을 개선시키고 생존율을 증가시키므로 평소 국민계몽과 지역사회 응급구조팀의 관리가 대단히 중요하다. 급성 심근경색증이 의심되는 환자가 응급실에 도착하면 신속히 초기평가를 시행하고 조기에 재관류 치료를 시행해야 하는데 지체해서는 안된다<sup>1)</sup>.

급성 심근경색증이 의심되면 즉시 아스피린 160-325 mg을 경구(씹어서) 투여하며, 비관으로 저농도의 산소를 공급한다. 흉통을 조절하기 위해 니트로글리세린 설하정, morphine, 베타차단제 등을 사용할 수 있다.

12유도 심전도 중 2유도 이상에서 1mV 이상 ST 분절 상승이 있거나 새로운 좌전각차단이 나타나면 혈전에 의한 관상동맥 폐쇄를 강하게 시사하므로 즉시 혈전 용해 치료나 primary PCI와 같은 재관류 치료를 신속히 결정해야 한다<sup>1)</sup>.

ST 분절 상승이 없는 환자에서는 혈전용해 치료를 해서는 안되며 primary PTCA의 효과도 확실치 않으며, 이 경우는 항허혈 치료를 해야 한다.

급성 심근경색증의 급성기 이후에서는 베타차단제와 ACE 억제제의 장기 사용이 적극 추천된다.

#### 2. 혈전 용해제 치료

현재 ACC/AHA 치료 지침에서는 제시한 혈전 용해 요법의 금기증은 다음과 같다<sup>1)</sup>.

ISIS-2 연구에 의하면 혈전 용해제는 급성 심근 경색 환자의 사망률을 25%정도 감소시켰으며 aspirin을 같이 사용한 경우 42% 감소시켰다<sup>3)</sup>. 혈전 용해제가 급성

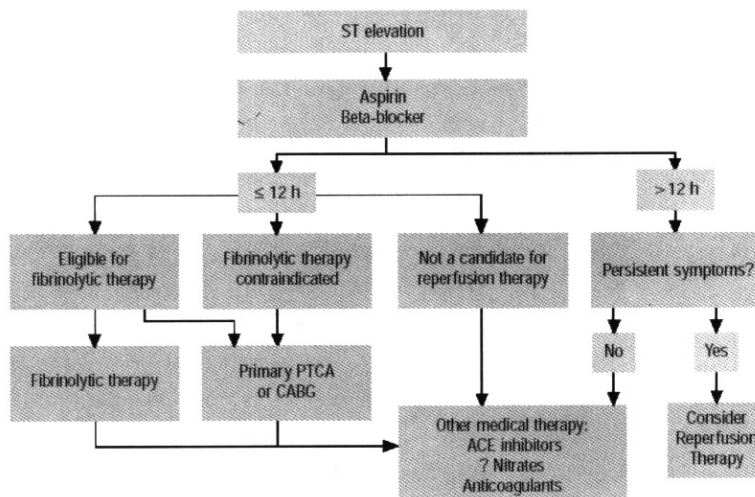


Figure 1. Management of ST elevation myocardial infarction..

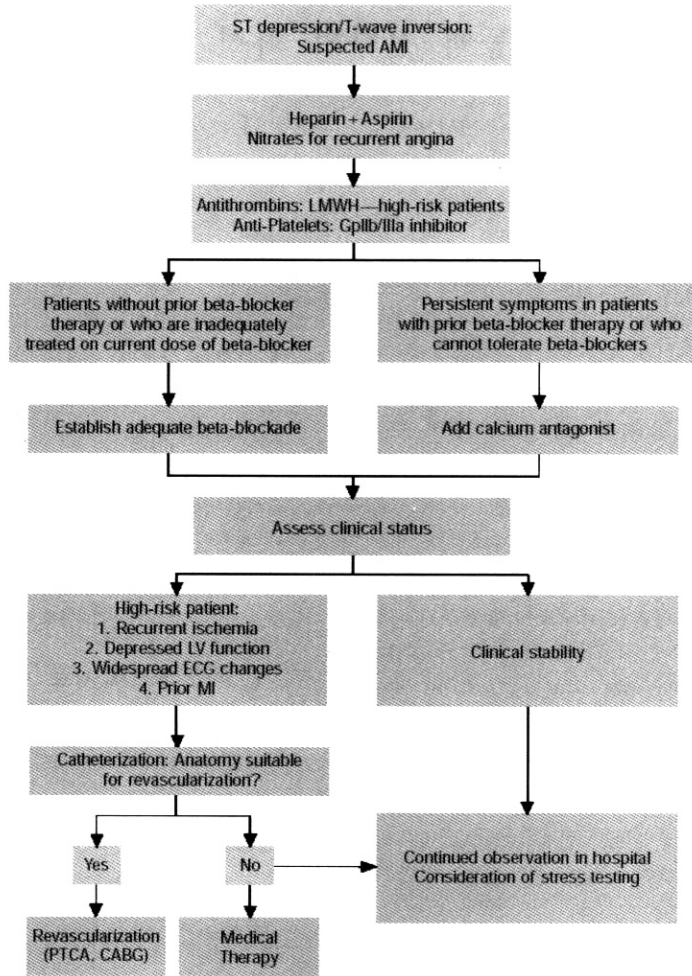


Figure 2. Management of unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction.

심근경색증 환자들의 사망률을 줄인다는 것이 밝혀진 이후<sup>2,4)</sup> 여러 가지 새로운 혈전 용해제들이 개발되었으나, 현재까지 진행된 여러 연구결과들을 볼 때 혈전 용해제들의 효과는 서로 비슷한 것으로 생각된다. 그러나, 실제로는 혈전 용해제의 투여까지 걸리는 시간이 더욱 중요한 것으로 생각되며 이런 의미에서 볼 때 TNK-tPA 같은 새로운 약제들은 1회의 투여로 효과를 나타내어 보다 빠른 시간에 치료가 가능하므로 더욱 효과적일 것이라 생각된다<sup>5)</sup>.

### 3. 일차적 관상동맥 중재술

1999년 AHA/ACC치료 지침에서 급성 심근경색증 환

자에 대한 일차적 관상동맥 중재술을 class I 적응증으로 분류하고 있으며<sup>1)</sup>, 5년 이상 장기간 추적 관찰한 경우에도 일차적 경피적 관상동맥 중재술을 시행 받은 환자가 혈전용해제 치료를 받은 환자들에 비해 심근경색의 재발이나 사망률이 낮은 것으로 알려져 있다<sup>6,7)</sup>. 그러나 이러한 지침은 모든 기관에 적용될 수 있는 것은 아니며 급성 심근경색증 진단 후 90분 이내에 풍선확장이 가능한 기관, 90% 이상의 대상 환자에서 응급 관상동맥 우회로술, 뇌졸중, 사망을 초래하지 않고 TIMI 2-3 혈류를 얻을 수 있는 기관, 응급 관상동맥 우회로술이 필요한 경우가 5% 이하인 기관, 관상동맥 중재술을 계획한 환자의 85%이상에서 실제로 시술을 하고 사망률이 10%인 기관에만 적

용이 되는 지침이며, 이 요건들을 만족시키지 못하는 기관에서는 조기 혈전용해제 치료를 권하고 있다.

#### 4. 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제

발병 6시간 이내에 tPA를 사용한 급성 심근 경색증 환자를 대상으로 integrilin의 효과를 검토한 IMPACT-AMI 연구 11에서 대조군의 경우 39%에서 90분 TIMI 3 혈류를 보인 반면 integrilin 사용군은 66% ( $p=0.006$ )에서 TIMI 3 혈류를 유지 할 수 있었다<sup>8)</sup>. 다양한 용량의 tPA와 streptokinase를 사용하면서 abciximab의 상승효과를 확인하기 위해 시행한 TIMI-14 연구에서는 90분 TIMI 3 혈류 획득률이 tPA 100 mg 사용군이 62%, abciximab단독 사용군이 32%이었고 50 mg의 tPA와 abciximab을 동시에 사용한 군에서는 77%로 tPA단독 사용군에 비해 유의하게 높은 TIMI 3 혈류 획득률을 보였고 주요 출혈성 합병증의 빈도는 양군간에 차이가 없었다<sup>9)</sup>. SPEED연구에 의하면 abciximab을 저용량의 reteplase와 병용하는 경우에도 TIMI 3 혈류 획득률을 높일 수 있었다(61% vs. 47%,  $p=0.05$ )<sup>10)</sup>. CADILLAC연구에서는 일차적 관상동맥 중재술을 시행받은 급성 심

근경색증 환자들을 PTCA, PTCA+abciximab, stent, stent+abciximab 등의 4군으로 나누어 6개월간의 MACE를 비교하였으며 abciximab을 사용한 군에서 MACE가 낮은 경향을 나타내었다<sup>11)</sup>.

따라서, 급성 심근경색증 환자에서 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체차단제의 사용은 혈전용해제를 사용하는 환자뿐만 아니라 일차적 관상동맥 중재술을 시행 받는 환자들에게서도 효과적임을 알 수 있으나 장기 효과에 대해서는 보다 많은 연구가 필요하다.

#### 5. 저분자량 헤파린

저분자량 헤파린은 표준 헤파린에 비해 생체 이용률이 우수하여 피하주사로 사용하기 편하고 항응고 상태에 대한 검사를 하지 않아도 되고 혈소판 감소, 골다공증 등의 부작용이 적은 장점이 있다. 급성 심근경색증 환자들을 대상으로 한 HART II 연구에서는 tPA를 사용한 400명의 급성 심근경색증 환자를 표준 헤파린군과 enoxaparin 군으로 나누어 90분과 5~7일 후 심근경색 유발 동맥의 혈류 정도를 비교하였다. Enoxaparin 군에서는 52.9%에서 90분 관상동맥 조영술에서 TIMI 3 혈류를 보인 반면 표준 헤파린군에서는 47.6%이었고 7일 내 재폐쇄율은 enoxaparin 군에서 더 낮은 경향을 보였다(5.9% vs 9.8%). 두 개강내 출혈은 차이가 없었다<sup>12)</sup>. 저분자 헤파린이 표준 헤파린에 비해 안전하고 관상동맥 개존율이 높은 경향을 보였지만 급성 심근경색증 환자들에 대한 장기 생존율에 미치는 효과에 대해서는 보다 많은 연구가 필요하다.

Table 1. Contraindication to thrombolytic therapy

##### Absolute Contraindications

- Previous hemorrhagic stroke at any time: other strokes or cerebrovascular events within 1 yr
- Known intracranial neoplasm
- Active internal bleeding (does not include menses)
- Suspected aortic dissection

##### Cautions/Relative Contraindications

- Serve uncontrolled hypertension on presentation (blood pressure > 180/110mmHg)
- History of prior cerebrovascular accident or known intracerebral pathology not covered in contraindications
- Current use of anticoagulants in therapeutic doses (INR  $\geq 2-3$ ): known bleeding diathesis
- Recent trauma (within 2-4 wks), including head trauma
- Noncompressible vascular punctures
- Recent (within 2-4 wks) internal bleeding
- For streptokinase/anistreplase prior exposure (especially within 5d-2y) or prior allergic reaction
- Pregnancy
- Active peptic ulcer
- History of chronic hypertension

#### 6. 베타 차단제와 ACE 억제제

급성 심근경색증환자에서 급성기 이후의 장기치료에서 베타차단제의 사용은 여러 연구에서 강조되어 왔다. Gottlieb의 연구에 의하면 심근경색증 환자에서 베타차단제를 사용한 경우 2년 동안 약 40%의 사망률 감소 효과를 보였고<sup>38)</sup>, CAPRICORN 연구에서는 심부전이 있는 심근경색증 환자를 대상으로 베타 차단제를 사용한 경우 50%의 심근경색 재발을 감소 효과와 20%의 사망률 감소 효과를 보였다<sup>39)</sup>.

ACE 억제제의 심부전에 대한 효과는 잘 알려져 있으며, ACE 억제제가 동맥경화증의 발생과 진행을 억제하는 효과가 있다는 것이 밝혀짐에 따라 그 사용 범위가

확장되고 있다. HOPE 연구에서 심혈관계 질환 고위험군 환자를 대상으로 ACE 억제제를 사용할 경우 심혈관계 합병증을 감소시키는 효과를 보였다<sup>40)</sup>. 최근에는 좌심실 기능이 정상인 허혈성 심질환 환자에서의 ACE 억제제의 효과에 대한 연구가 진행중이다.

따라서, 급성 심근경색증의 급성기 이후에서는 베타차단제와 ACE 억제제의 장기 사용이 적극 추천된다.

## 7. 아스피린

ISIS-2 연구에 의하면 아스피린을 경구 투여한 경우 경색후 35일 사망률을 23% 감소시켰으며, 경색의 재발도 20-30% 감소시켰다<sup>3)</sup>. 따라서 급성심근경색증 환자에서 금기증이 없는 한 즉시 160-325 mg의 아스피린을 투여하고 이를 유지하는 것이 중요하다.

## 불안정형 협심증과 Non-ST Elevation Myocardial Infarction

### 1. UA/NSTEMI의 치료

#### 1) 항허혈치료

침상 안정 후 심근허혈과 부정맥의 발견을 위해 심전도 감시를 실시하며 호흡곤란 또는 산소포화도가 90%이하인 경우에는 nasal prong을 통해 산소를 공급한다. Nitroglycerin은 심실의 전, 후부하를 줄이고 관상동맥을 확장시키며, 허혈 부위로 혈류를 개선시키고 함께 혈소판 응집을 억제하는 효과도 있다. 우선 설하정 (0.4mg 정제를 3회까지 사용)이나 spray를 사용한다. 흉통을 소실되지 않는 경우나 고위험 불안정형 협심증 환자에서 금기가 없는 한 지속적인 정맥주사 니트로글리세린을 사용한다.

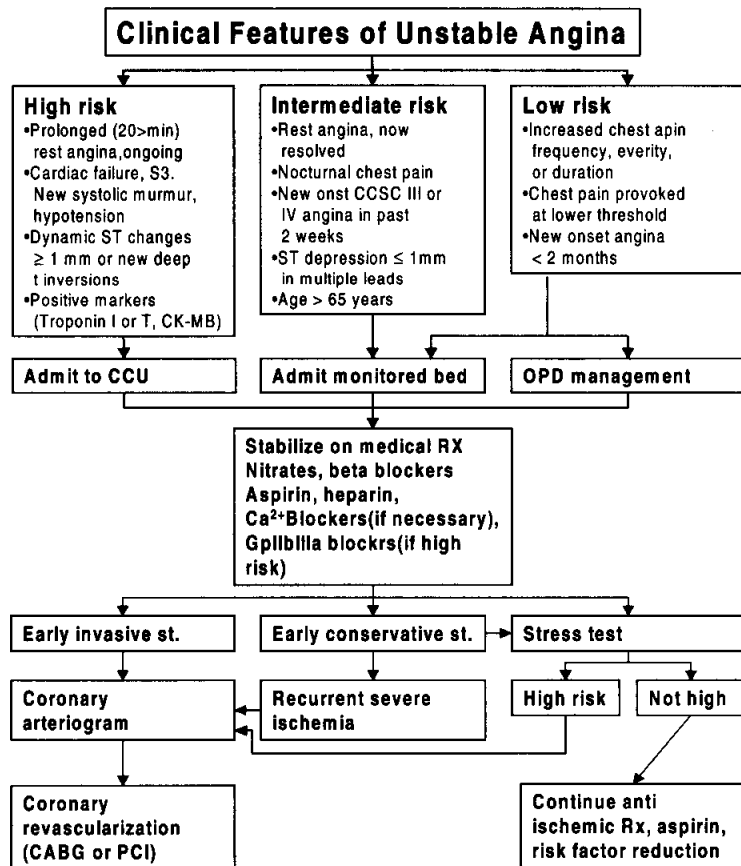


Figure 3. Treatment of unstable angina

베타 차단제는 허혈성 발작의 재발과 급성심근경색증의 발생을 줄일 수 있으므로 금기가 없는 한 UA/NSTEMI 치료에 사용되는 기본적인 약물로 고위험군 환자나 흉통이 있는 환자에서는 정맥주사용 베타차단제를 먼저 사용한 다음 경구용 제제를 사용하고, 중등도 및 저 위험군에서는 처음부터 경구용 베타차단제를 가 능하면 빨리 시작한다.

ACE 억제제는 좌심실 수축기능부전이나 심부전 환자에서나 당뇨병을 동반한 급성 관동맥증후군 환자에서 니트로 글리세린과 베타차단제를 사용함에도 고혈압이 지속되는 경우에 사용된다.

칼슘길항제는 이미 베타차단제나 nitrates를 충분히 상하는 환자에서 재발되는 허혈 증상을 조절하거나 변이형 협심증 환자에서 적용이 되며 재발하는 UA/NSTEMI 화자에서 동반된 고혈압의 조절을 위해 사용한다.

## 2) 항혈전 요법

아스피린, 헤파린, 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체차단제의 복합요법이 가장 효과적이며 치료의 강도는 환자의 위험도에 맞추어 사용하나 심근 허혈이 계속되거나 다른 고위험 인자를 동반하고 있거나 조기에 관혈적 치료방침을 계획하고 있는 환자에서는 세가지 약을 모두 사용한다. 항혈소판 치료는 즉시 시작하며 아스피린이 최우선적이며 아스피린을 복용할 수 없는 환자에서 thienpyridine제제 (clopidogrel, ticlopidine)을 사용수 있다. 정맥주사 헤파린이나 저분자량헤파린 피하주사를 추가한다. 심근 허혈이 지속되거나 다른 고위험 인자가 있는 환자 및 경피적 관상동맥 중재술이 계획된 환자에서는 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체차단제를 추가한다.

## 3) 관상동맥 재개통술

경피적 관상동맥 중재술이나 관동맥 우회로 수술 등을 통한 관상동맥 재개통술을 통해 환자의 증상 완화, 운동능력의 호진, 허혈성 부작용의 예방 및 예후를 호진시킬 수 있다.

## 4) 퇴원 후 약물요법

급성기는 보통 2개월 정도이며 급성기 후 1-3개월이 지나면 대부분의 환자는 만성 안정형 협심증과 유사한 임상경과로 되돌아간다. 퇴원 후 아스피린과 함께 금기가 없는 한 베타차단제를 사용하며 그 외 LDL-

cholesterol이 높은 경우엔 지질강화제를 좌심실 기능이 저하된 경우나 고혈압, 당뇨병이 동반된 경우 ACE inhibitor를 사용한다. 협심증상의 재발이 있는 경우 설하 니트로글리세린 사용을 권장하고 교육시킨다.

## 2. UA/NSTEMI에서 경피적 관상동맥 중재술

처음부터 특별한 적응증이 없는 한 내과적 치료를 시행하고 비관혈적인 검사를 실시하여 고 위험군에서만 관동맥조영술이나 중재술을 실시하는 early conservative strategy 와 특별한 금기가 없는 한 처음부터 관상동맥 조영술을 실시하여 관상동맥 재개통술을 적극적으로 권장하는 early invasive strategy가 있으며 각각의 방침에는 합리적인 근거를 가지고 있다.

1999년 ACC/AHA guideline의 early invasive strategy의 적응증은 강력한 항허혈치료에도 불구하고 안정 시 또는 경한 활동에도 협심증상이나 심근 허혈이 반복되는 경우, 반복되는 협심증상이나 허혈이 있으면서 심부전 증상, 제 3심음, 폐수종, 승모판 폐쇄 부전이 새로 생기거나 악화된 경우, 비관혈적 검사에서 고위험군의 소견이 있을 때, 비관혈적 검사에서 좌심실 기능이 저하된 경우 (구혈율<40%), 혈액학적으로 불안정하며 협심증상이 있을 때 저혈압을 동반하는 경우, 지속적인 심실성 빈맥, 최근 6개월 이내에 경피적 관상동맥 중재술을 시행 받은 경우, 과거 관상동맥 우회로 수술을 받은 경우 등이다.

그러나, 진행중인 허혈이나 고위험 소견이 없더라도 급성 관상동맥 증후군이 재발하는 경우와 65세 이상의 환자 또는 혈관재개통술에 금기가 없으면서 ST절 하강이 있거나 심근손상의 지표가 양성인 환자에서도 early invasive strategy를 선택할 수 있다<sup>15)</sup>.

TIMI IIIB에서 1,473명의 UA, NQMI 환자를, VANQWISH연구에서 920명의 NQMI환자를 대상으로 invasive strategy와 conservative strategy를 무작위 비교하였을 때 유사한 결과를 보였다<sup>13, 14)</sup>. 그러나 최근의 FRISC II연구서는 3,048명의 ACS 환자를 대상으로 dalteparin으로 5-7일간 치료하고, 이중 2,457명의 위험성이 아주 높지 않는 환자들을 대상으로 'dalteparin vs placebo', 'invasive vs. noninvasive treatment'로 무작위 비교하였을 때, 6개월 후 임상결과를 보면 dalteparin의 계속 사용 유무에 따른 차이는 없었으나, 사망, 심근

경색증의 발생률이 'invasive'군이 9.4%, 'noninvasive'군이 12.1% ( $p=0.031$ ), 1년 내 사망률은 'invasive'군 2.2%, noninvasive군 3.9%( $p=0.016$ )로서 invasive군이 유의하게 좋았다<sup>16)</sup>. 또한, TACTICS-TIMI 18 연구는 2,200명의 ACS 환자 (UA, NSTEMI)를 대상으로 conservative strategy와 invasive strategy를 무작위로 비교하였 때, 30일의 사망이나 심근경색의 빈도는 invasive arm이 4.7%, conservative arm이 7.0%이었고, 6개월간의 사망, 심근경색증, 재 입원 빈도는 invasive arm이 conservative arm에 비하여 22% 감소시켰다<sup>17)</sup>.

따라서, UA/NSTEMI 환자에서 invasive treatment가 환자의 임상적 경과를 향상시키는데 중요한 역할을 한 것으로 생각된다.

### 3. 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제의 사용

#### 1) PCI에서 혈소판 당단백 IIb/IIIa 억제제의 사용

PCI에서 GP IIb/IIIa 억제제의 효과는 대교모의 비교 임상연구에서 정립되었다. abciximab은 EPILOG<sup>19)</sup>, EPISTENT<sup>20)</sup> 연구에서의 0.25mg/kg를 bolus injection한 후 12시간동안 0.123 $\mu$ g/kg/min의 속도로 점적하는 것이고, heparin은 70U/kg bolus 투여하고 ACT를 200초 이상 유지하도록 하는 저용량의 heparin을 정주하고 PCI후에는 heparin을 중단하는 방법이 가장 효과적이고 안전한 표준 투여 방법으로 사용되고 있다. Eptifibatide의 경우 PURSUIT<sup>22)</sup> 연구에서와 같은 180 $\mu$ g/kg bolus 투여 후 2.0 $\mu$ g/kg/min로 정주하는 것이 적합한 용량으로 권장되고 있다. Abciximab을 이용한 EPIC<sup>23)</sup>, EPILOG, EPISTENT, CAPTURE<sup>18)</sup>, PAPPART 연구들에서는 약제 사용군에서 30일의 MACE를 4.5%-6.5% 정도로 절대적으로 감소시켰고, tirofiban을 이용한 RESTORE 연구에서는 2.5%, eptifibatide를 이용한 IMPACT II 연구에서는 1.5%감소시켰다. 또한 장기적인 효과는 EPIC, EPICOG, EPISTENT의 1년 이상 추적 연구에서 관찰되어 있다.

#### 2) ACS에서 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제의 사용

불안정형 협심증, 비Q파 심근경색증 등의 ACS에서 GP IIb/IIIa 억제제의 효과는 PURSUIT, PRISM PLUS, PRISM, PARAGON 연구들에서 시험되었다<sup>24-28)</sup>. 약제

의 투여로 전반적으로 허혈성 합병증을 감소시키는 경향이 있었으나, 통계적으로 유의하게 효과가 좋았던 경우는 PURSUIT (eptifibatide)와 PRISM PLUS (tirofiban)에서만 관찰되었고, 혈관재소통술을 하였던 경우가 GP IIb/IIIa 억제제의 효과가 크게 나타났으며 TACTICS-TIMI 18 연구에서도 tirofiban의 사용과 중재시술을 병용함으로써 좋은 결과를 얻었다.

### 4. 저분자량 헤파린

FRIC 연구에서는 aspirin을 복용한 급성 관상동맥 증후군 환자에서 dalteparin에 대한 효과를 비교하였는데 위약에 비하여 사망과 심근 경색증의 발병률을 40일까지 유의하게 줄일 수 있었으나 초기 6일째와 45일까지의 사망, 심근경색, 재관류의 시행 및 재발성 협심증 등의 발생을 줄이지는 못하였다<sup>31, 32)</sup>. FRAXIS 연구에서는 불안정형 협심증과 ST분절 상승이 없는 심근경색증 환자에서 nadroparin을 투여하여 사망, 심근경색증 및 난치성 또는 재발성 협심증의 발생을 줄이지 못하였고 출혈성 합병증이 보다 많이 발생하였다<sup>33)</sup>.

Enoxaparin에 대한 연구로는 ESSENCE<sup>34)</sup>와 TIMI 11B가 있는데 ESSENCE 연구에서는 3,171예의 불안정형 협심증과 ST분절 상승이 없는 심근 경색증 환자를 대상으로 unfractionated heparin을 정맥 주사한 군과 enoxaparin을 매일 2회 피하 주사한 군을 비교하여 enoxaparin 투여 군에서 사망, 심근 경색증, 재발성 협심증 등의 발생이 14일째 유의하게 적었으며 (16.6%, unfractionated heparin 투여군 19.8%,  $p=0.02$ ), 이는 30일째 (19.8%대 13.3%,  $p=0.02$ )와 일년 후 (31.9%와 35.7%,  $p=0.02$ )에도 계속 유지됨을 보고하였다. TIMI 11B 연구에서도 8일째 사망, 재발성 심근 경색증, 긴급 재관류 요법의 필요성 등이 enoxaparin 투여군 12.4%, unfractionated heparin 투여군 14.5%로서 enoxaparin 투여군에서 유의하게 낮음을 발표하였다<sup>29, 30)</sup>.

### 안정형 협심증

#### 1. 안정형 협심증의 치료

환자의 관상동맥 질환 위험인자에 대한 관리와 생활 양식의 개선이 필요하다. 흡연, 고지혈증, 고혈압, 비만,

운동 부족이 우선 개선되어야 한다. 약물치료로는 협심증의 치료로 나이트레이트 제제, 베타차단제, 칼슘길항제를 사용할 수 있으며 효과가 만족스럽지 못할때는 병용요법을 시도할 수 있다. 죽상경화증의 진행을 막고 불안정형 협심증이나 심근경색과 같은 합병증을 예방하기 위하여 아스피린과 같은 항혈소판제제를 사용할 수 있다. 최근 HOPE 연구에 의하면 ACE 억제제는 협심증의 치료에 직접 도움을 주지는 않지만 향후 허혈성 변화를 감소시키는데 중요한 역할을 한다.

## 2. PCI와 약물치료

ACME, RITA 연구에 의하면 PCI가 약물치료에 비해 흉통의 빈도를 감소시키고 운동시간을 연장 시켰으나 심근경색증 발병율이나 생존율의 차이를 보이지 못하였다<sup>35,36)</sup>. 그러나, 최근 PCI 합병증이 줄고 스텐트 시술과 같은 시술 기구가 발달하여 AVERT 연구에서는 PCI군에서 Atrovastatin군 보다 18개월 후 허혈성 빈도 및 운동부하에 의한 ST 하강이 유의한 호전을 보였다<sup>37)</sup>.

## 이형협심증과 무증상 허혈성 심질환

### 1. 이형 협심증의 약물치료

나이트레이트 제제 나 칼슘 길항제가 효과적인 치료제이다. 베타차단제는 관상동맥 긴장도를 증가시켜 오히려 연속 발생을 악화시키므로 노작성 흉통이 발생하지 않는 한 금기이다. 이른 아침이나 새벽에 발작이 많기 때문에 취침전 투약을 권유하고, 음주후 흉통 발작이 있는 경우 음주 후 약물 복용을 잊지 않도록 주지 시켜야한다.

### 2. 무증상 허혈성 심질환의 치료

무증상 허혈성 심질환의 치료에는 운동부하검사나 핵관류검사에서의 허혈 정도, 허혈의 위치, 환자의 연령, 직업, 동반 질환을 고려하여 결정하여야 한다. 치료로는 증상이 있는 허혈성 심질환과 같이 심혈관계 위험인자를 줄이고, 특히 혈중 콜레스테롤을 낮추고, 아스피린과 베타차단제를 사용하면 심혈관사고를 줄이고 예후를 개선시킬 수 있다. 비관혈적 검사에서 허혈이 심하게 나오면 심혈관 조영술 및 경피적 관동맥 중재술이나 관동맥 우회로술과 같은 치료가 약물치료보다 좋은 결과를 보였다.

## REFERENCES

- 1) ACC/AHA task force on practice guidelines. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. 1999 update. *J Am Coll Cardiol* 34:890-911, 1999
- 2) GISSI. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1:397-401, 1986
- 3) ISIS-2 collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 case of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 2:349, 1988
- 4) ISAM study group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 314:1465-1471, 1986
- 5) ASSENT-2 Investigators. Single bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: The ASSENT-2 double blind randomized trial. *Lancet* 345:716-722, 1999
- 6) Grines CL, Brown KF, Marco J. Comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 328:673-679, 1993
- 7) The GUSTO IIb angioplasty substudy investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 336:1621-1628, 1997
- 8) Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, Worley SJ, Navetta FI, Talley JD, Anderson HV, Ellis SG, Cohen MD, Spriggs D, Miller M, Kereiakes D, Yakubov S, Kitt MM, Sigmon KN, Califf RM, Krucoff MW, Topol EJ. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockage with integrilin in acute myocardial infarction. Results of randomized, placebo controlled, dose range trial. *Circulation* 95:846-854, 1997
- 9) Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wicken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Result of thrombolysis in myocardial infarction 14 trial. *circulation* 99:2720-2732, 1999
- 10) SPEED investigators. Trial of Abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 101:2788-2794, 2000
- 11) Anderson KM, Califf RM, Stone GW, Neumann FJ, Montalescot G, Miller DP, Ferguson JJ 3rd, Willerson JT, Weisman HF, Topol EJ. Long-term mortality

- benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 37:2059-65, 2001.
- 12) Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, Le Louer V, Bigonzi F, Schwartz W, de Jong E, Coyne K. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of heparin and aspirin reperfusion therapy (Hart II). *Circulation* 104:648-52, 2001
- 13) The TIMI IIIB investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early investigative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 89:1545-1556, 1994
- 14) Boden WE, O' Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, Wexler LF, Kleiger RE, Pepine CJ, Ferry DR, Chow BK, Lavori PW. For the veterans affairs non-Q-wave infarction strategies in hospital(VANQWISH) trial investigators: Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assign to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 338:1785-1792, 1998
- 15) ACC/AHA task force on practice guidelines. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 102:1193-1209, 2000
- 16) FRIC II investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multi-center study. *Lancet* 354:708, 1999
- 17) TACTICS-TIMI 18. Reported at the annual scientific session of American heart association, New Orleans, USA, 2000.
- 18) The CAPTURE investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 349:1429-1435, 1997
- 19) EPILOG Study. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 336:1989-1996, 1997
- 20) EPISTENT trial - Abciximab during stenting. *Lancet* 354:2019-2024, 1999
- 21) The IMPACT-II Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 349:1422-1428, 1997
- 22) The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 339:436-443, 1998
- 23) The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 330:956-961, 1994
- 24) The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 338:1498-1505, 1998
- 25) The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-Plus) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 338:1488-1497, 1998
- 26) Zhao X-Q, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL for the PRISM-PLUS Investigators. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms). *Circulation* 100:1609-1615, 1999
- 27) The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of Lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 97:2386-2395, 1998
- 28) The PARAGON investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 97:2386-95, 1998
- 29) Antman EM, McCabe CH, Premer J. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIb trial. *Circulation* 100:1593-1601, 1999
- 30) Antman EM, Cohen M, Radley D. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q wave myocardial infarction: TIMI IIb ESSENCE Meta-Analysis. *Circulation* 100:1602-1608, 1999
- 31) FRISC study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 347:561-568, 1996
- 32) Klein LW, Wahid F, VandenBerg BJ. Comparison of



- heparin therapy for 48 hours to >48 hours in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 79:259-263, 1997
- 33) Leizorovicz A. The FRAXIS study. XXth Congress of the European Society of Cardiology, Vienna, Austria, August 25, 1998
- 34) Cohen M, Bigonzi F, Le louet Y. One year follow-up of the ESSENCE trial (enoxaparin versus heparin in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 31:79A, 1998
- 35) Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA. The medicine, angioplasty or surgery(MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 26:1600, 1995
- 36) RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: The second randomised intervention treatment of angina(RITA-2) trial. *Lancet* 350:461, 1997
- 37) Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus revascularization treatment investigators. *N Engl J Med* 341:70, 1999
- 38) Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:489-97, 1998
- 39) Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 357:1385-90, 2001
- 40) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting -enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342:145-53, 2000