頸動脈ステント留置術と抗血小板療法

山上 宏^{*1}, 坂井 信幸^{*2}

Antiplatelet Therapy in Carotid Artery Stenting

Hiroshi YAMAGAMI^{*1}, Nobuyuki SAKAI^{*2}

Key words : antiplatelet therapy, carotid artery stenting, ischemic stroke

1. はじめに

頸動脈狭窄症は虚血性脳血管障害の主要な原因のひとつであり、その発症機序として、脳灌流圧低下による血行力学性のもの（血行力学性脳梗塞：hemodynamic infarction）、プラーク破綻による塞栓性のもの（動脈原性脳塞栓症：artery to artery embolic infarction）、あるいはその両者が複合したものがある。頸動脈内膜剥離術（carotid endarterectomy：CEA）による血行再建は、頸動脈高度狭窄例における脳梗塞の発症予防に有効であることが大規模臨床研究により明らかとなっている^{1) - 4)}。2006年の脳梗塞発症予防に関するAHA/ASAガイドライン^{5) 6)}では、70%以上の症候性狭窄病変に対してCEAを行うこと、50%以上の症候性狭窄病変および60%以上の無症候性狭窄病変についても充分なリスク評価の上でCEAを行うことが推奨されている。

一方、CEA高危険群において頸動脈ステント留置術（carotid artery stenting：CAS）が、CEAと同等の有効性があることが示され⁷⁾、本邦でも2008年4月にCEAの高危険例に対するCASが保険適応となった。しかしながら、外科的治療の危険性が高くない通常の症候性頸動脈狭窄において、CASのCEAに対する非劣性は未だ証明さ

れていない^{8) 9)}。頸動脈狭窄の主な原因である粥状動脈硬化病変（プラーク）を摘出するCEAと違い、CASはバルーンやステントを用いてプラークを圧排し血管を拡張するため、術中遠位塞栓による脳梗塞発症の危険性が高い。また、血管内腔に露出したステントは内膜に覆われるまでは血小板機能を活性化するため、術後の血栓形成に注意しなければならない。したがって、CASにおいては術前から術後を通して十分な抗血小板療法が必須であるが、薬剤の選択や投与期間については未だエビデンスが限られている。さらに、ステント留置後の再狭窄や長期成績における抗血小板薬の影響についても明らかにされていない。

今回、我々はCAS周術期における抗血小板薬の役割と、現時点での標準的治療について文献的に考察し、当施設におけるCAS後の再狭窄と抗血小板薬との関係について検討した。

2. 血小板機能亢進とCASの合併症

CASではバルーンカテーテルやステントによって動脈壁が損傷されることにより、凝固亢進を引き起こす組織因子が放出され、内皮下に存在するコラーゲンや他の血小板接着因子が血管内腔に露出する。その血管損傷部位を覆うように血

^{*1} 神戸市立医療センター中央市民病院神経内科・脳卒中センター [〒650-0046 神戸市中央区港島中町4丁目6番地]
Department of Neurology, Stroke Center, Kobe City Medical Center, General Hospital
[4-6 Minatojima Nakamachi, Chuo-ku, Kobe 650-0046, Japan]
Tel: 078-302-4321 Fax: 078-302-2487 e-mail: Yamagami-brain@umin.ac.jp

^{*2} 神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科・脳卒中センター
Department of Neurosurgery, Stroke Center, Kobe City Medical Center, General Hospital

血小板血栓が形成され、さらに血管損傷や局所のずり応力の程度に応じて、血小板凝集と血栓形成が進展する。形成された血栓が局所の血管閉塞や遠位塞栓を起こすと、脳梗塞を発症する。また、術後に血管損傷部位が修復される段階では、単球やマクロファージが平滑筋細胞とともに血栓内へ遊走・増殖し、その結果血栓は吸収されて新生内膜に置き換わるが、修復過程が過剰になると内膜過形成のためにステント内再狭窄を生じることとなる¹⁰⁾。

3. 冠動脈ステント留置術における抗血小板療法

ステント留置の周術期における抗血小板・抗凝固療法は、冠動脈の分野で多くの研究やエビデンスが重ねられてきた。現在の ACC/AHA/SCAI における percutaneous coronary intervention (PCI) ガイドライン¹¹⁾では、術前にアスピリン 75~325mg/日（未服用であれば 300~325mg）とクロピドグレル 300~600mg/日のローディングドーズを投与し、ベアメタルステントを留置した場合は、術後にアスピリン 162~325mg/日とクロピドグレル 75mg/日を最低 1ヶ月間継続する。その後、アスピリン 75~162mg/日を永続的に、クロピドグレル 75mg/日を可能であれば 12ヶ月間内服することが推奨されている。冠動脈における初期の研究から、ステント表面の内皮化は 28~96 日かけて完成することが示されており¹²⁾、この間に血管内腔に剥き出しとなっている金属が血小板機能亢進の原因となる。抗凝固薬ではステント表面への血小板の接着は防げないことも示されており¹³⁾、2剤併用による強力な抗血小板療法が必要である。現在、冠動脈では薬剤溶出型ステントが主流となっているが、この場合はステント表面の内膜形成が遅延するため遅発性ステント血栓症の危険性があり、抗血小板薬 2剤併用の長期的な継続が必要となる¹⁴⁾。

4. CAS 周術期における抗血小板療法

これらの冠動脈ステントにおける知見は、ベアメタルステントを用いる CAS においても同様で

あると考えられるが、微小塞栓でも症候性脳梗塞を来しうる頸動脈の治療では、抗血小板療法的重要性はさらに高い。しかしながら、CAS 周術期の抗血小板療法と合併症との関係については、今のところ十分な検討がなされていない。表 1 にこれまでの主な比較研究を示す。

McKevitt ら¹⁵⁾は CAS 周術期の抗血小板療法を、アスピリン 75mg/日+クロピドグレル 75mg/日投与群（23 例）とアスピリン 75mg/日+術後 24 時間ヘパリン持続静注群（24 例）とに割り付けし、術後 30 日以内の虚血性イベント発症が前者で有意に低かったと報告した（0% vs 25%, $P=0.02$ ）。また、出血性イベント発症には差がなく、術後 30 日での再狭窄/閉塞もクロピドグレル併用群で少ない傾向にあった（5% vs 26%, $P=0.1$ ）。この研究は当初 120 例を割り付けする予定であったが、中間解析の段階で 2 剤併用の有効性が高いために 50 例を登録したところで中止されている。

Dalainas ら¹⁶⁾は、CAS を施行した 100 例を対象にアスピリン 325mg/日+チクロピジン 500mg/日投与群と、アスピリン 325mg+術後 24 時間ヘパリン持続静注群とに割り付けし、抗血小板薬 2 剤併用によって 30 日以内の神経学的合併症が有意に減少し（2% vs 16%, $P<0.05$ ）、出血性合併症に差がないこと（2% vs 4%）を示している。この研究では 30 日以内のステント血栓症あるいは閉塞が、アスピリン+ヘパリン群のみで 2% に認められている。

一方、CAS 後のステント血栓症についての報告も散見される。Chaturvedi らは、CAS 施行後にステント内血栓による脳梗塞を発症して死亡した 2 例では、抗血小板薬が十分に用いられていなかったと報告している¹⁷⁾。また、Buhk らの報告でも、CAS 施行後に遅発性ステント血栓症による脳梗塞を発症した 3 例では、やはり悪性腫瘍の摘出術や深部静脈血栓症の治療のために抗血小板治療が中断された際に生じている¹⁸⁾。

5. CAS における抗血小板療法の現状

CEA と CAS の比較試験における CAS 周術期の抗血小板療法と、2007 年の ACCF/SCAI/

表1 頸動脈ステント留置術後の抗血小板療法と合併症

研究	McKevitt ら ¹⁵		Dalainas ら ¹⁶	
基礎薬	アスピリン 75mg/日		アスピリン 325mg/日	
併用薬	ヘパリン持続注 (術後 24 時間)	クロピドグレル 300mg × 1 回 (術前 6-12 時間) 75mg/日 (術後 28 日間)	ヘパリン持続注 (術後 24 時間)	チクロピジン 250mg × 2 回/日 (術後 30 日間)
症例数	24	23	50	50
30 日以内のイベント				
眼虚血	1 (4%)	0 (0%)		
TIA	2 (8%)	0 (0%)	7 (14%)	1 (2%)
Minor stroke	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
Major storke	3 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
虚血イベント	6 (25%)*	0 (0%)*	8 (16%)*	1 (2%)*
死亡	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
頭蓋内出血	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
鼠径部血腫	4 (17%)	2 (9%)	1 (2%)	1 (2%)
後腹膜出血			1 (2%)	0 (0%)
出血イベント	4 (17%)	2 (9%)	2 (4%)	1 (2%)
全イベント	10 (42%)	3 (13%)	10 (20%)	2 (4%)

*P<0.05

SVMB/SIR/ASITN コンセンサス¹⁹⁾における推奨治療を図1に示す。初期の CAVATAS²⁰⁾を除いて、術前からアスピリンとクロピドグレルの2剤併用が行われているが、その開始時期や継続期間については一定していない。CAS 周術期の遠位塞栓による脳梗塞は4~8%程度の頻度で起こるとされ^{7)・9)}、CAS の安全性を高めるためには術前からの強力な抗血小板療法が有効であると考えられる。

CAS 後の遅発性ステント血栓症はそれほど頻度が高くないものの、頸動脈狭窄症を有する症例では全身の動脈硬化も進行していると考えられるため、対象血管以外の領域の脳梗塞、虚血性心疾患、末梢動脈疾患などの予防目的に永続的な抗血小板薬の投与が必要であろう。一方で、MATCH²¹⁾や CHARISMA²²⁾などの結果から、長期にわたるアスピリンとクロピドグレルの併用は出血性合併症の危険性を増加させることが明らかとなっており、ある時点で単剤への減量が必要である。それぞれの患者のリスクに応じてどの抗血小板薬を継続するかを検討すべきであろう。

6. CAS 後の再狭窄と抗血小板薬との関係

CAS 後の再狭窄については、術後2年間で狭窄率50~70%の再狭窄が7.5%程度、70~80%の再狭窄が4%程度に生じると報告されている²³⁾。その関連因子として、術後残存狭窄率や年齢、性別などが知られているが^{24)・25)}、治療時の抗血小板薬との関係については明らかではない。CAS 後再狭窄に関連する因子を明らかにするため、以下の検討を行った。

対象は、神戸市立医療センター中央市民病院において2001年7月から2008年4月までに頸動脈狭窄症に対してCASを施行した291例、322血管で、平均年齢71.1±7.0歳、男性258例、症候性狭窄が166血管(51.6%)、CAS後の観察期間は、平均917日(約2.5年)、中央値848日であった。治療時の抗血小板薬は、アスピリンが89.3%、チエノピリジン系薬剤が60.5%、シロスタゾールが27.5%、他の抗血小板薬が5.8%で投与されていた(表2)。322血管中、観察期間中に50%以上のステント内再狭窄に対する再治

図1 頸動脈ステント臨床試験における抗血小板療法

CAVATAS, Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study ; SAPHIRE, Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy ; SPACE, Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients ; EVA-3S, Endarterectomy Versus Stenting in patients with Symptomatic Severe carotid Stenosis

表2 患者背景 (291例)

男性	258 (88.7%)	
年齢	71.1±7.0 歳	
収縮期血圧	146±20mmHg	
拡張期血圧	79±12mmHg	
高血圧	237 (81.4%)	
糖尿病	128 (44.0%)	治療時内服薬
脂質異常	168 (57.7%)	アスピリン260 (89.3%)
心房細動	23 (7.9%)	チエノピリジン系
		176 (60.5%)
喫煙	86 (29.6%)	シロスタゾール
		80 (27.5%)
脳梗塞/TIA	180 (61.9%)	他の抗血小板薬
		17 (5.8%)
虚血性心疾患	112 (38.5%)	スタチン 127 (43.8%)
ASO	51 (17.5%)	降圧薬 200 (68.7%)

対象：神戸市立医療センター中央市民病院において
2001年7月から2008年4月までにCASを施行した291例

療は17血管 (5.3%) に、ステント留置血管の遠位または近位部の再治療は5血管 (1.6%) に施行され、血管閉塞は4血管 (1.2%) に認められた (表3)。これらを合わせた対象血管の再治療または閉塞は24血管 (7.5%) で発生し、その発

表3 CAS 対象血管の再治療または閉塞

ステント内再狭窄に対する再治療	17 血管 (5.3%)
POBA	9 血管
re-stent	7 血管
CEA	1 血管
ステント遠位または近位部の治療	5 血管 (1.6%)
血管閉塞	4 血管 (1.2%)
遠隔期閉塞 (無症候)	2 血管
塞栓性閉塞 *	1 血管
急性期再開通できず *	1 血管
(*STA-MCA 吻合術施行)	
対象血管の再血行再建または閉塞	24 血管 (7.5%)

対象：322 血管，平均観察期間：約 2.5 年

生時期は術後2年以内が多かった (図2)。治療時の抗血小板薬との関係では、CAS 治療時にシロスタゾールを内服していた例では内服していなかった例に比べ、CAS 施行血管の再治療または閉塞の発生率が有意に少なかった (2.3% vs 9.4%, $P<0.05$, 図3)。PCI ではアスピリン・クロピドグレルにシロスタゾールを加えた3剤併用により従来の2剤併用と比べて、出血のリスクを増やすことなく再狭窄率や再治療率を低下させたという

図2 CAS対象血管の再治療または閉塞
Kaplan-Meier法による経時的な発生率

報告もあり^{26) 27)}, CAS後の再狭窄予防としてシロスタゾールの有用性が期待される。

7. おわりに

CASをより安全に施行するためには、デバイスの改良とともに周術期管理の検討が必要であり、特に抗血小板療法の果たす役割はきわめて重要と考えられる。今後、大規模な登録研究や比較研究を行い、CASに最適な薬剤の選択と投与量・投与期間を明らかにする必要がある。我が国では、平成20年4月からのCAS保険適応を受け、同年6月から「頸動脈ステント留置術後の血管イベントの発症に関する前向き観察研究 IDEAL CAST: Investigation on device and anti-platelet therapy for carotid artery stenting」の登録が進行中である。本研究の目的は、CASと抗血小板薬併用による治療の実態と、CAS後30日および1年以内の脳卒中、心筋梗塞、出血性合併症の頻度を明らかにすることであり、今後のCAS治療において大きな役割を果たすことが期待される。

図3 シロスタゾール内服と再治療・閉塞の発生率
CAS治療時にシロスタゾールを内服していた例では対象血管の再治療または閉塞の発生が有意に少なかった

Disclosure of Conflict of Interests

The authors indicated no potential conflict of interest.

文 献

- 1) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* **325** : 445-453, 1991.
- 2) MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* **337** : 1235-1243, 1991.
- 3) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Jama* **273** : 1421-1428, 1995.
- 4) Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* **363** : 1491-1502, 2004.
- 5) Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* **113** : e409-449, 2006.
- 6) Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council;

- Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council ; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* **113** : e873-923, 2006.
- 7) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Sneed DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K : Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* **351** : 1493-1501, 2004.
 - 8) Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lievre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvot JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X : Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* **355** : 1660-1671, 2006.
 - 9) Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingle R, Zeumer H, Hacke W : 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients : a randomised non-inferiority trial. *Lancet* **368** : 1239-1247, 2006.
 - 10) Chaturvedi S, Yadav JS : The role of antiplatelet therapy in carotid stenting for ischemic stroke prevention. *Stroke* **37** : 1572-1577, Epub 2006 Apr 1520., 2006.
 - 11) King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, Feldman TE, Kern MJ, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW : 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines : 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* **117** : 261-295, 2008.
 - 12) Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Muller KM. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation : pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* **35** : 157-163, 2000.
 - 13) Knight CJ, Panesar M, Wilson DJ, Patrineli A, Chronos N, Wright C, Clarke D, Patel D, Fox K, Goodall AH : Increased platelet responsiveness following coronary stenting. Heparin as a possible aetiological factor in stent thrombosis. *Eur Heart J* **19** : 1239-1248, 1998.
 - 14) Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P : Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents : a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* **115** : 813-818, 2007.
 - 15) McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS : The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **29** : 522-527, 2005.
 - 16) Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Stegher S, Malacrida G, Tealdi DG : Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* **29** : 519-521, 2006.
 - 17) Chaturvedi S, Sohrab S, Tselis A : Carotid stent thrombosis : report of 2 fatal cases. *Stroke* **32** : 2700-2702, 2001.
 - 18) Buhk JH, Wellmer A, Knauth M : Late in-stent thrombosis following carotid angioplasty and stenting. *Neurology* **66** : 1594-1596, 2006.
 - 19) Bates ER, Babb JD, Casey DE, Jr., Cates CU, Duckwiler GR, Feldman TE, Gray WA, Ouriel K, Peterson ED, Rosenfield K, Rundback JH, Safian RD, Sloan MA, White CJ : ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting : a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). *J Am Coll Cardiol* **49** : 126-170, 2007.
 - 20) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) : a randomised trial. *Lancet* **357** : 1729-1737, 2001.
 - 21) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ : Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH) : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **364** : 331-337, 2004.
 - 22) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ : Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* **354** : 1706-1717, 2006.
 - 23) Groschel K, Riecker A, Schulz JB, Ernemann U, Kastrup A : Systematic review of early recurrent stenosis after carotid angioplasty and stenting. *Stroke* **36** : 367-373, 2005.
 - 24) Khan MA, Liu MW, Chio FL, Roubin GS, Iyer SS, Vitek JJ. Predictors of restenosis after successful carotid artery stenting. *Am J Cardiol* **92** : 895-897, 2003.
 - 25) Setacci C, de Donato G, Setacci F, Pieraccini M, Cappelli A, Trovato RA, Benevento D : In-stent restenosis after carotid angioplasty and stenting : a challenge for the vascular surgeon. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **29** : 601-607, 2005.
 - 26) Douglas JS, Jr., Holmes DR, Jr., Kereiakes DJ, Grines CL, Block E, Ghazzal ZM, Morris DC, Liberman H, Parker K, Jurkovic C, Murrah N, Foster J, Hyde P, Mancini GB, Weintraub WS : Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* **112** : 2826-2832, 2005.
 - 27) Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW, Hong MK, Kim HS, Ko JK, Park JH, Lee JH, Choi SW, Seong IW, Cho YH, Lee NH, Kim JH, Chun KJ, Park SJ : Comparison of triple versus dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation (from the DECLARE-Long trial). *Am J Cardiol* **100** : 1103-1108, 2007.