Brain & NeuroRehabilitation Vol. 7, No. 2, September, 2014
http://dx.doi.org/10.12786/bn.2014.7.2.76

허혈성 뇌졸중의 이차예방을 위한 항혈전제 치료

부산대학교 의과대학 신경과학교실

조한진 · 강태호

Pharmacological Secondary Prevention of Ischemic Stroke

Han-Jin Cho, M.D. and Tae-Ho Kang, M.D.

Department of Neurology, Pusan National University School of Medicine

The causes of ischemic stroke are widely diverse, ranging from large artery atherosclerosis to cardioembolism, and it is important to use preventive therapy toward the goal reducing the future risk of recurrent ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death. Antithrombotic therapy is one of the fundamental medical approaches for secondary prevention of ischemic stroke, which is broadly divided into two general categories, those that exert their effect via platelet inhibition (antiplatelet agents), and those that influence various factors in the clotting cascade (anticoagulants). In general, the clinical guidelines recommend antiplatelet agents for patients with non-cardioembolic stroke, while anticoagulants is indicated for patients with presumed or proven cardioembolic stroke. Many clinical trials have attempted to test the efficacy and safety of antithrombotics in ischemic stroke. This review will discuss on currently available antithrombotic agents that have demonstrated efficacy for secondary prevention of ischemic stroke. **(Brain & NeuroRehabilitation 2014; 7: 76-85)**

Key Words: antiplatelet agent, anticoagulant, secondary prevention, ischemic stroke

서 론

뇌경색은 재발이 흔한 병으로 발병 후 5년간 약 25%정도의 환자에게서 재발이 나타나며 뇌경색이 재발한 경우 처음 발생했을 때보다 심한 후유증이 남을 뿐만 아니라 치명률도 높은 것으로 알려져 있다.[1] 따라서 뇌경색의 높은 재발률, 증상의 심각성, 그리고 이로 인한 사회경제적인 손실을 고려해 보았을 때 뇌경색의 이차예방은 매우 중요하다고 할 수 있다. 뇌경색의 재발을 막기 위해서는 고혈압과 당뇨 등의 위험인자를 효과적으로 조절하는 것도 중요하지만, 혈전의 생성을 억제하기 위한 항혈소판제나 항응고제도 필수적으로 사용되어야 한다. 뇌경색은 심혈관질환과는 달리 다양한 발생기전을 가지는 하나의 복합적인 질환군이므로 각각의 발생기전에 따라 이차예방을 위하여 사용하는 약제도 달라져야 할 것이다.

Correspondence to: Han-Jin Cho, Department of Neurology, Pusan National University Hospital, 179, Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea
Tel: 051-240-7317, Fax: 051-245-2783
E-mail: chohj75@gmail.com
This work was supported by a clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2014.

본 종설에서는 국내에서 사용되고 있는 항혈소판제 및 항응고제에 대한 연구결과들을 정리하여 기술하고, 이를 바탕으로 하여 제시된 국내 뇌졸중 진료지침에 대하여 살펴보고자 한다.

본 론

1) 항혈소판제

뇌경색의 발생기전 중 죽상경화성 뇌경색(atherosclerotic infarction)이나 열공성 뇌경색(lacunar infarction)은 심혈관질환과 마찬가지로 혈소판의 응집 및 활성화를 억제하는 것이 중요하므로 효과적인 이차예방을 위해서 항혈소판제를 사용하게 되며, 메타분석 결과 일과성허혈발작 및 뇌경색 환자에서 항혈소판제 치료는 대조군과 비교하여 뇌경색의 재발, 심혈관질환의 발생, 혈관성 질환으로 인한 사망률을 급성기에는 11%, 장기적으로는 22% 정도 감소시키는 것으로 조사되었다.[2]

현재까지 다양한 항혈소판제들이 개발되어 사용되고 있으며 뇌졸중임상연구센터에서 발간한 뇌졸중 진료지침에는 이러한 항혈소판제 사용에 대한 국내 권고사항이 제

시되어 있고 가장 최근에는 2013년 3월에 개정판이 제작된 바 있다(Table 1).

(1) 아스피린

아스피린은 뇌경색의 이차예방을 위하여 가장 먼저 사용되었고 현재도 가장 보편적으로 이용되고 있는 항혈소판제이다. 아스피린의 acetyl기는 혈소판의 막과 결합하여 cyclooxygenase-1을 비가역적으로 억제함으로서 강력한 혈소판 활성인자인 thromboxane A2의 형성을 억제한다

Table 1. Current Recommendations for Antithrombotic Therapy in Patients with Ischemic Stroke from Korean Clinical Practice Guidelines for Stroke

Antithrombotics	Recommendation
Antiplatelet agent	For patients with non-cardioembolic ischemic stroke or TIA, aspirin (50～300 mg) can be given to prevent stroke recurrence and further vascular events. For patients with non-cardioembolic ischemic stroke, aspirin or clopidogrel monotherapy can be given as initial therapy. For patients allergic to aspirin, clopidogrel is reasonable as alternative antiplatelet agent. Ticlopidine is more effective than aspirin in the prevention of stroke recurrence. However, caution should be used with the occurrence of side effect such as neutropenia. Cilostazol monotherapy can be used for patients with non-cardioembolic ischemic stroke, especially lacunar stroke. For patients unable to be treated by aspirin and clopidogrel, cilostazol or triflusal may be used as alternative antiplatelet agent. For patients who have higher bleeding risk, cilostazol or triflusal is recommended to prevent stroke recurrence. The addition of aspirin to clopidogrel increases the risk of hemorrhage and is not routinely recommended for ischemic stroke or TIA patients.
Anticoagulants	For patients with ischemic stroke or TIA with persistent or paroxysmal AF, anticoagulation with adjusted-dose warfarin (INR 2.0～3.0) is recommended unless contraindicated. For patients unable to take oral anticoagulants, aspirin 300 mg is recommended. For patients who have an ischemic stroke while taking anticoagulants, sustained use of anticoagulants with an increased target INR (INR 2.5～3.5) or adding antiplatelet agent may be considered.

TIA: transient ischemic attack, AF: atrial fibrillation, INR: international normalized ratio.

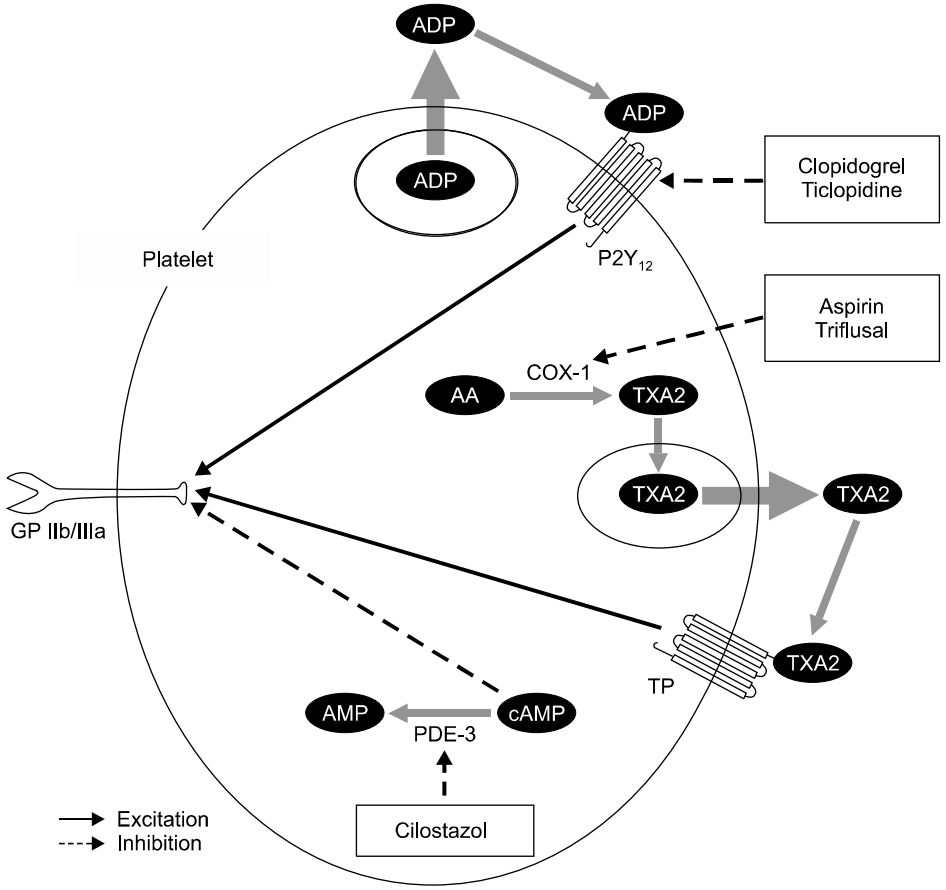

Fig. 1. Platelet activation pathway and actions of antiplatelet agents. AA: arachidonic acid, ADP: adenosine diphosphate, AMP: adenosine monophosphate, COX: cyclooxygenase, GP: glycoprotein, PDE: phosphodiesterase, TP: thromboxane receptor, TXA2: thromboxane A2.

(Fig. 1). 복용 후 1시간 이내에 혈소판 응집을 비가역적으로 억제하며 반감기는 15～20분으로 짧지만 혈소판은 새로운 cyclooxygenase를 생성하지 못하기 때문에 혈소판의 혈관 내 수명인 7～10일 동안 억제 효과는 지속된다. 하지만 매일 10% 정도의 혈소판이 새로 만들어지므로 지속적인 복용이 필요하다.

아스피린은 뇌경색 환자의 이차예방에 있어서 뇌경색, 심근경색, 그리고 혈관성 사망의 발생률을 대조군 대비 13% 정도 감소시켜 주었으나 다른 동맥경화성 혈관질환들에서 19% 정도의 감소를 보이는 것에 비해 그 효과는 다소 낮게 나타났다.[3] 하지만 아스피린 160～300 mg을 뇌경색 발생 48시간 이내에 투여하였을 때 대조군과 비교하여 2～4주 이내에 나타나는 뇌경색의 재발을 31% 정도 유의하게 감소시킨 반면 뇌출혈의 빈도는 20% 증가시켰으나 통계적인 유의성은 없었다.[4-6] 아스피린은 현재까지 뇌경색의 급성기에 투여했을 때 뇌경색의 재발을 감소시키는 효과가 입증된 유일한 항혈소판제로 급성기부터 사용하여 약제의 변경 없이 일관되게 약제를 유지할 수 있다는 장점이 있다. 이를 바탕으로 국내 뇌졸중 진료지침에서도 급성기 뇌경색 환자에게 아스피린 160～300 mg을 증상 발생 24～48시간 이내에 경구투여 할 것을 권고하고 있다.

뇌경색 환자들을 대상으로 아스피린의 용량을 어느 정도 사용하는 것이 좋은가에 대해 많은 연구들이 이루어져 왔는데, 메타분석 결과를 살펴보면 뇌경색의 재발, 심근경색의 발생, 혈관성 사망을 억제해주는 아스피린의 효능은 50 mg부터 1500 mg 사이에는 차이가 없었다.[7] 하지만 아스피린을 지속적으로 사용하는데 있어 문제가 되는 위장장애 증상이 300 mg 이상에서 흔하게 발생할 뿐만 아니라 가장 주의를 요하는 위장관 출혈이나 뇌출혈이 300 mg 이상에서 그 빈도가 갑자기 증가하게 되므로 50～300 mg 사이의 용량을 사용하는 것이 가장 이상적이며 국내의 실정을 고려하면 100～300 mg을 사용하는 것이 적당하다.[8,9]

(2) Thienopyridine 계열 항혈소판제

혈소판 내부에 존재하는 고밀도과립(dense granule)에서 분비되는 adenosine diphosphate (ADP)는 G단백질의 일종인 $P2Y_1$과 $P2Y_{12}$ 수용체를 통하여 혈소판을 활성화시키며, $P2Y_{12}$ 수용체의 경우 $P2Y_1$ 수용체에 비하여 혈소판 활성화를 더 강하게 유발시키는 것으로 알려져 있다. Thienopyridine 계열 항혈소판제인 클로피도그렐과 티클로피딘은 간의 cytochrome P450을 통하여 대사되어 $P2Y_{12}$ 수용체를 비가역적으로 억제함으로서 혈소판 응집 억제 효과를 나타낸다(Fig. 1).

CAPRIE 연구는 뇌경색, 심근경색, 말초혈관질환의 과거력을 가진 19,000명의 환자를 대상으로 클로피도그렐 75 mg과 아스피린 325 mg을 무작위 배정하여 뇌경색, 심근경색 및 혈관성 사망의 발생률을 비교한 연구로 클로피도그렐이 아스피린 대비 8.7% 정도의 상대위험도 감소 효과를 보여주었다(p=0.043).[10] 하지만 뇌경색의 과거력을 가진 6,431명의 환자들만을 대상으로 분석해 보았을 때 상대위험도의 감소는 7.3%로 아스피린과 비교하여 유의한 감소효과는 없었다(p=0.26). 그럼에도 불구하고 뇌경색이나 심근경색의 과거력을 이미 가지고 있었던 환자, 당뇨가 동반된 환자, 고지혈증으로 투약 받던 환자, CABG의 기왕력을 가진 환자의 경우 아스피린에 비해 상대위험도의 감소가 9.7～20.4% 정도로 유의하게 관찰되어 이러한 고위험군의 뇌경색 환자에게서 클로피도그렐을 사용하는 것은 권장할 만 하다.[11-13] 또한 안전성의 측면에서도 클로피도그렐은 아스피린의 가장 큰 문제점인 위장 장애 증상이나 위장관 출혈을 유의하게 감소시켰다. 따라서 국내 뇌졸중 진료지침에서는 아스피린과 더불어 클로피도그렐을 비심장성 뇌경색 환자에게서 일차 선택약제로 권고하고 있다.

클로피도그렐 저항성이란 클로피도그렐을 복용하는 환자들의 혈소판의 기능분석을 통하여 혈소판의 응집력 저하가 예상보다 적은 경우를 의미하며, 국내 보고에 따르면 급성기 뇌경색 환자들의 클로피도그렐 저항성은 18.5% 정도에서 관찰된다.[14] 뇌경색 환자들에게서 클로피도그렐의 저항성이 혈관질환의 재발과 관련이 있다는 보고는 현재까지 없으므로 클로피도그렐을 복용하는 모든 환자들에서 저항성을 검사할 필요는 없으나, 급성 심근경색 환자를 대상으로 한 연구에서는 클로피도그렐 저항성이 있는 경우 혈관질환의 재발률이 높아지는 것으로 나와 주의가 필요하다.[15]

티클로피딘은 구조나 약리작용에 있어 클로피도그렐과 유사하며 250 mg을 경구 투여 했을 때 1～3시간 이내에 혈장 최고농도에 도달한다. 뇌경색 환자를 대상으로 티클로피딘 500 mg (250 mg 1일 2회)을 위약군과 비교해 보았을 때 뇌경색, 심근경색 및 혈관성 사망의 발생률을 30.2% 정도 감소시켰으나,[16] 같은 용량을 아스피린 1,300 mg과 비교해 보았을 때에는 뇌경색, 심근경색, 그리고 혈관성 사망의 발생률을 3년간 9% 정도 감소시켜 유의성에 도달하지는 못했다. 하지만 뇌경색의 발생 위험은 21% 정도 유의하게 감소시켜 부분적인 효과를 입증하였다.[17]

티클로피딘을 사용함에 있어 가장 주의를 요하는 것은 심각한 혈액부작용으로 중성구감소증(0.5～2%), 혈소판감소증, 재생불량성빈혈, 혈전성 혈소판감소 자색반

(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)과 같은 부작용이 보고되었다는 점이다. 이러한 혈액부작용은 대개 티클로피딘을 투여한 이후 3개월 이내에 나타나게 되므로 첫 3개월간은 정기적으로 혈액검사를 시행하는 것이 좋다. 최근 시행한 연구에서 티클로피딘을 클로피도그렐과 비교해 보았을 때에도 혈관질환의 감소 효과와 출혈성 부작용에 있어서는 두 약제간에 차이가 없었지만 혈액부작용 및 간수치의 상승이 티클로피딘 군에서 유의하게 높게 조사되었다.[18] 따라서 국내 뇌졸중 진료지침에서도 아스피린과 비교하였을 때 뇌경색의 이차예방에 도움을 줄 수 있으나 호중구감소증 등의 위험성이 있으므로 투약시 주의가 필요하다고 명시하고 있다.

(3) 실로스타졸

실로스타졸은 phosphodiesterase 3을 억제하는 기전을 통하여 혈소판의 응집을 저하시키면서 동시에 혈관확장의 효과를 가지고 있는 약물로서 일본, 한국, 그리고 중국에서 뇌경색 환자를 대상으로 유용성이 대한 연구들이 나오고 있다(Fig. 1).

중국에서 시행된 CASISP 연구에서 뇌경색 환자를 대상으로 실로스타졸 200 mg (100 mg 1일 2회)과 아스피린 100 mg을 무작위 배정하여 비교한 결과 뇌경색, 뇌출혈 및 지주막하출혈의 발생률에서 유의한 차이가 나타나지 않았다.[19] 하지만 일본에서 시행된 CSPS2 연구를 통하여 실로스타졸 200 mg과 아스피린 81 mg을 비교해 보았을 때 뇌경색, 뇌출혈 및 지주막하출혈의 발생률에서 실로스타졸이 아스피린에 비해 26%의 감소 효과를 보여주어 상반된 결과를 나타내었다.[20] 따라서 이상의 두 연구를 합친 메타분석이 시행되었는데 뇌경색과 심근경색의 발생빈도에는 아스피린 대비 유의한 차이를 보여주지 못했던 반면 뇌출혈의 발생에 있어서는 74%의 상대위험도 감소를 보여 주었고 두개외 출혈의 발생도 실로스타졸군에서 26% 더 낮게 조사되어 출혈성 부작용의 발생에 있어 뛰어난 안전성을 보여 주었다.[21] 그럼에도 불구하고 CSPS2 연구에 포함된 환자의 65%가 열공성 뇌경색이라는 점은 논란의 여지가 있는 부분이다.

이러한 점을 반영하여 국내 뇌졸중 진료지침에서는 실로스타졸의 단독치료를 열공성 뇌경색환자의 이차예방에 사용할 것을 권고하고 있으며, 특히 뇌출혈을 포함한 심각한 출혈의 위험이 있는 환자를 대상으로 사용할 것을 추천하고 있다.

(4) 트리플루잘

트리플루잘은 아스피린과 유사한 구조를 가지고 있어 cyclooxygenase를 비가역적으로 억제시키는 효과를 나타내는데(Fig. 1), 아스피린의 대사물인 살리실산(salicylic acid)은 혈소판 응집을 억제시키는 효과를 가지고 있지 않은 반면 트리플루살의 대사물은 혈소판 응집을 억제시키는 효과를 나타낼 뿐만 아니라 48시간 정도의 긴 반감기를 가지고 있어 작용이 오랫동안 지속된다.

TACIP 연구에서 뇌경색 환자를 트리플루잘 600 mg (300 mg 1일 2회) 투여군과 아스피린 325 mg 투여군으로 나누어 비교하였을 때 뇌경색, 심근경색, 혈관성 사망의 발생률에 유의한 차이가 없었다. 하지만 출혈성 합병증의 발생은 트리플루잘군에서 유의하게 낮은 것으로 조사되었으며,[22] 같은 방법으로 시행된 TAPIRSS 연구에서도 TACIP 연구와 같은 결과가 도출되었다.[23] 하지만 아스피린의 낮은 약제 비용을 감안하였을 때 트리플루잘을 일차예방약으로 권고하기에는 부족한 점이 있다. 따라서 국내 뇌졸중 진료지침에서는 트리플루잘을 아스피린이나 클로피도그렐을 사용하기 어려운 경우에 사용할 것을 권고하고 있고, 실로스타졸과 마찬가지로 뇌출혈을 포함한 심각한 출혈의 위험이 있는 환자를 대상으로 사용할 것을 추천하고 있다.

(5) 항혈소판제 병합치료

뇌경색 환자의 이차예방을 위하여 항혈소판제를 복합적으로 투여하는 것이 단독으로 투여하는 것와 비교하여 보다 효과적인지를 알아보기 위한 연구가 지속적으로 시도되어 왔으며, 가장 많은 연구가 시행된 항혈소판제의 조합은 클로피도그렐과 아스피린의 복합 사용이다. 하지만 클로피도그렐과 아스피린의 복합 사용에 대한 임상시험의 경우 기대에 미치지 못하는 결과가 보고되었다. 7,599명의 뇌경색 환자를 대상으로 클로피도그렐 75 mg과 아스피린 75 mg을 복합 사용한 군과 클로피도그렐 75 mg을 단독으로 사용한 군을 비교한 MATCH 연구는 재발 방지에 있어 유의한 효과 없이 출혈성 부작용만이 증가하는 결과를 나타내었고,[24] 클로피도그렐 75 mg과 아스피린 75~162 mg을 복합 사용한 군과 같은 용량의 아스피린만을 사용한 군을 비교한 CHARISMA 연구에서도 복합 사용의 우월한 효과는 관찰되지 않았다.[25] 최근 열공성 뇌경색 환자를 대상으로 클로피도그렐 75 mg과 아스피린 325 mg의 복합 사용군과 아스피린 325 mg의 단독 사용군을 비교한 SPS3 연구의 결과가 보고되었는데 이전의 결과와 마찬가지로 재발성 뇌경색의 감소 없이 출혈성 부작용을 2배 가량 증가시키는 것으로 나타났다.[26] 따라서 뇌경색 환자의 이차 예방을 위하여 클로피도그렐과 아스피린의 복합 투여는 특별한 상황을 제외하고는 사용을 하지 않는 것이 바람직하다. 다만 경동맥 또는 중대뇌동맥에 50% 이상의 협착으로 인해 발생한 뇌경색의 경우 클로피도그렐과 아스피린의 복합 투여가 아스피린 단독 투여와 비교하여 혈

관의 안정성을 효과적으로 회복시킬 가능성을 보여 주었으므로 이러한 환자들을 대상으로 치료자의 판단에 의해 선택적으로 사용될 수는 있으나 득보다 실이 더 클 것인가에 대한 충분한 고려가 필요하다.[27,28]

(6) 요약

아스피린과 클로피도그렐은 뇌경색의 이차예방을 위하여 일차로 사용이 가능한 약제이며, 아스피린의 경우 급성기에 사용했을 때 유일하게 효과를 나타낸 약제이므로 약제의 변경 없이 지속적으로 사용할 수 있다는 장점이 있는 반면 위장 출혈의 위험성이 있어 주의가 요망된다. 클로피도그렐은 아스피린과 유사한 효능을 보이지만 출혈성 부작용이 적고 고위험군 환자에서 아스피린 대비 우수한 효과를 나타내는 장점이 있다. 티클로피딘은 뇌경색의 재발에 있어서 아스피린보다 우월한 효과를 보이지만 혈액부작용에 대한 주의가 필요하고, 실로스타졸과 트리플루잘은 아스피린이나 클로피도그렐을 사용하기 어려운 경우에 사용할 수 있는데 특히 출혈의 위험성이 높은 환자에게서 사용을 고려할 수 있겠다.

2) 항응고제

심장성 뇌경색(cardioembolic infarction)은 전체 뇌경색의 약 20% 정도를 차지하는 것으로 보고되고 있으나[29] 인구의 고령화 및 심장 질환에 대한 진단 도구의 발달로 인하여 심장성 뇌경색의 비율은 향후 더욱 증가될 것으로 판단된다. 색전증의 위험성을 높일 수 있는 여러 가지 심장 질환들 가운데 비판막성 심방세동(nonvalvular atrial fibrillation, 이하 심방세동)은 가장 대표적인 질환으로 뇌경색의 약 16%가 심방세동으로 인해 발생하는 것으로 조사되고 있다.[30-32] 따라서 본 종설에서는 심방세동으로 인한 심장성 뇌경색의 이차예방에 대하여 조사해 보고자 한다.

(1) 와파린

심방세동으로 인한 뇌경색은 심장 내에 형성된 혈전이 뇌혈관으로 이동하여 발생하게 되는데 주로 좌심방이나 좌심방부속기(left atrial appendage)에서 형성되는 경우가 많다. 죽상경화성 뇌경색이나 열공성 뇌경색의 경우 혈소판의 활성화가 혈전의 형성에 있어 중요한 인자로 작용하는 반면 심방세동으로 인한 혈전은 혈액 응고계의 이상으로 인해 형성되므로 응고계에 작용하여 혈전형성을 억제하는 약제가 투여되어야 한다.

와파린은 1930년대에 개발된 경구용 항응고제로 간에서 비타민 K 길항제로 작용하여 응고인자 II, VII, IX, X과 같이 비타민 K를 필요로 하는 단백질의 합성을 억제한다. 심방세동이 있는 환자를 대상으로 시행된 일차예방 연구의 메타분석 결과를 보면 대조군에 비하여 뇌경색 발생을 68% 정도 유의하게 감소시켰고,[33] 아스피린 75～325 mg과 비교하였을 때에도 뇌경색의 발생을 52% 정도 감소시켰다.[34] 이러한 와파린의 효과는 EAFT 연구를 통하여 뇌경색의 이차예방에서도 확인되었는데, 뇌경색 환자를 대상으로 와파린과 아스피린 300 mg을 투여한 결과 뇌경색, 심근경색, 전신성 색전증, 혈관성 사망의 상대위험도를 아스피린 대비 47% 정도 감소시켰고 뇌경색의 발생률만 놓고 보았을 때에는 66%의 상대위험도 감소를 보였다.[35] 이러한 항응고제의 탁월한 효과 때문에 외국 및 국내의 뇌졸중 진료지침에서는 심방세동이 동반된 환자에게서 적극적인 항응고제의 사용을 권장하고 있다(Table 1).

와파린의 적절한 PT INR 범위는 2.0～3.0으로 PT INR 2.0 이하인 경우 항응고제의 예방효과가 현저히 감소하게 된다.[35-37] 한편 뇌출혈과 같은 출혈성 부작용은 대부분 PT INR 3.0 이상에서 발생하므로 엄격한 PT INR의 조절이 매우 중요하다.[38] 심방세동 환자에게 있어서 항응고제의 사용 유무는 동반된 위험인자에 의해 결정되는데, 향후 뇌경색의 발생 위험을 예측할 수 있도록 고안된 $CHADS_2$ score (congestive heart failure 1점, hypertension 1점, age ≥75 years 1점, diabetes 1점, stroke 2점)를 이용하여 0점인 경우 아스피린을 투여하고 1점인 경우 출혈의 위험성을 고려하여 와파린 또는 아스피린 중 하나를 선택하여 투여하며 2점 이상인 경우에는 항응고제를 필수적으로 사용하도록 권고하고 있다(Table 2).[39,40] 따라서 뇌경색이 발생한 경우에는 동반된 위험인자가 없더라도 뇌경색 자체만으로 항응고제 사용의 적응증이 될 수 있다. 한편 유럽심장학회(European society of cardiology)의 경우 2012년도 진료지침 개정판에서 CHA_2DS_2-VASc score (congestive heart failure 1점, hypertension 1점, age ≥75 years 2점, diabetes 1점, stroke 2점, vascular disease 1점, age 65～74 years 1점, female 1점)를 이용하여 1점 이상인 경우 항응고제를 사용하도록 하여 보다 적극적인 사용을 권장하고 있다. 단, 다른 위험인자 없이 여성인 이유로 1점이 부

Table 2. Prevention of Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation

Type	Classification	Recommendation
Nonvalvular	$CHADS_2$ score ≥2	Warfarin (INR 2.0～3.0)
	$CHADS_2$ score = 1	Warfarin (INR 2.0～3.0) or Aspirin
	$CHADS_2$ score = 0	Aspirin or No treatment
Valvular	Rheumatic valve disease	Warfarin (INR 2.0～3.0)
	Mechanical prosthetic valve	Warfarin (INR 2.5～3.5)

INR: international normalized ratio, $CHADS_2$: congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, and prior stroke.

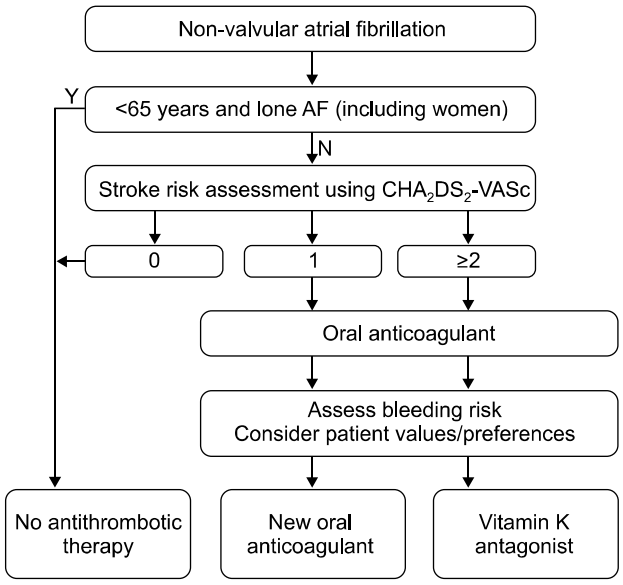

Fig. 2. Choice of anticoagulants from European society of cardiology guidelines. AF: atrial fibrillation, CHA_2DS_2-VASc: congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, prior stroke, vascular disease, age 65～74 years, female.

여되는 경우에는 항응고제 사용의 적응증에서 제외된다(Fig. 2).[41]

(2) 새로운 경구용 항응고제

와파린은 많은 연구를 통하여 뇌경색의 이차예방 효과가 입증되었고 수십 년간 널리 사용되었지만 다양한 약제나 음식 등에 의하여 농도의 변화가 심하여 PT INR을 적절하게 유지하는 것이 쉽지 않을 뿐만 아니라 PT INR을 모니터링 하기 위하여 반복적인 혈액검사가 시행되어야 하는 불편함이 있어 왔다. 이러한 와파린의 단점을 극복하기 위하여 새로운 항응고제가 개발되었는데, 이들은 응고과정의 단계를 선택적으로 억제하여 다른 약물이나 음식과의 상호작용이 적고 약물 효과의 정기적인 모니터링이 필요 없다는 장점을 가지고 있다(Fig. 3). 현재 심방세동 환자에게서 뇌경색과 전신성 색전증의 예방을 위하여 사용할 수 있는 3가지의 새로운 항응고제가 국내에 허가되어 있다.

다비가트란은 트롬빈(thrombin)을 선택적으로 억제하여 항응고효과를 나타내며 110 mg과 150 mg의 두 가지 제형이 있다. 경구 투여 30분～2시간 이후 혈중 약물 농도가 최고에 이르며 혈장 반감기가 7～9시간 이므로 하루에 2회를 투약한다. 다비가트란과 와파린의 효과를 비교한 RE-LY 연구는 다비가트란 110 mg을 투여한 환자군, 150 mg을 투여한 환자군, 그리고 와파린을 투여한 환자군으로 나누어 뇌경색 또는 전신성 색전증의 예방 효과을 비교하였는데, 110 mg를 투여한 경우 와파린과 비슷한 효과를

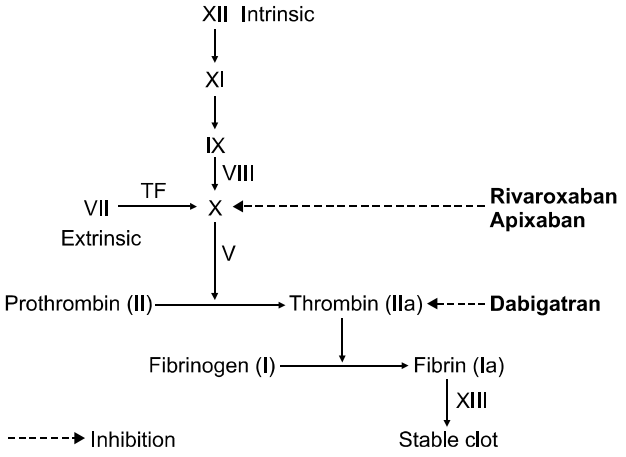

Fig. 3. Coagulation cascade and actions of new oral anticoagulants. TF: tissue factor.

나타내었고 150 mg을 투여한 경우에는 와파린 보다 효과가 더 좋았다. 중대한 출혈의 발생은 110 mg의 경우 와파린에 비하여 약간 낮았으나, 150 mg은 와파린과 비슷하였다.[42]

리바록사반은 혈액응고인자 Xa를 선택적으로 억제하는 약제로서 최고 혈중 농도는 투약 후 2～4시간 이후에 도달한다. 반감기는 9～13시간으로 하루에 1회를 투약하며 심방세동 환자를 대상으로는 15 mg과 20 mg의 두 가지 제형을 사용할 수 있다. ROCKET AF 연구는 심방세동 환자를 대상으로 리바록사반과 와파린의 뇌졸중 및 전신성 색전증 예방 효과를 비교한 연구로 리바록사반 20 mg이 기본적으로 투여되었으나 신기능장애로 크레아티닌청소율(creatinine clearance, CrCl)이 30～49 ml/min인 환자를 대상으로는 15 mg이 사용되었다. 이 연구는 다른 새로운 항응고제를 대상으로 시행된 연구들에 비하여 $CHADS_2$ score가 더 높은 고위험군의 환자들을 대상으로 이루어졌으며 리바록사반 투여군에서 뇌졸중 및 전신성 색전증의 발생이 와파린 투여군과 비교하여 통계적으로 비열등함을 증명하였다. 출혈성 부작용의 발생은 리바록사반 투여군과 와파린 투여군 사이에 차이가 없는 것으로 나타났지만 치명적인 출혈이나 두개내 출혈은 리바록사반을 투약한 군에서 더 적게 발생하였다.[43]

아픽사반 역시 리바록사반과 마찬가지로 혈액응고인자 Xa를 선택적으로 억제하여 항응고효과를 나타내며 2.5 mg과 5 mg의 두 가지 제형을 1일 2회 투약한다. ARISTOTLE 연구를 통하여 아픽사반을 투약한 군과 와파린을 투약한 군 사이의 뇌졸중 및 전신성 색전증의 발생률을 비교하였는데 기본적으로는 아픽사반 5 mg이 투여되었으나 80세 이상, 체중 60 kg 미만, 혈장 크레아티닌 1.5 mg/dl 이상 가운데 두 가지 이상을 만족하는 환자에게는 2.5 mg이 투

여되었다. 그 결과 아픽사반 투여군에서 뇌졸중 및 전신성 색전증의 발생이 와파린 투여군에 비하여 통계적으로 우월한 효과를 보였으나 이는 뇌출혈의 발생이 감소되어 나타난 결과였으며 실제 뇌경색의 발생은 양군에서 차이가 없었다. 심각한 출혈은 와파린 투여군과 비교하여 유의하게 감소되는 결과를 보여주었다.[44]

새로운 항응고제를 사용함에 있어 가장 주의해야 할 점은 신기능의 상태가 저하되어 있는 경우 출혈성 부작용의 위험이 높아진다는 것이다. 따라서 투약 전에 CrCl의 정도를 먼저 확인하여 약제의 투여 용량을 결정해야 하는데, 미국심장협회(American heart association), 유럽심장학회, 유럽심장리듬협회(European heart rhythm association)에서 권고하는 진료 지침에 약간씩 차이가 있어 현재까지 일관된 기준은 없는 상태이다.[40,41,45] 하지만 이러한 권고사항들을 포괄적으로 보았을 때 CrCl 30～49 ml/min인 경우는 용량을 줄여서 투여하고 CrCl 30 ml/min 미만인 경우에는 일반적으로 투여가 권고되지 않으며, 만약 CrCl 15～30 ml/min인 환자에게서 불가피하게 투여해야 하는 경우라면 리바록사반 15 mg을 투여하는 것이 가장 안전하다. 또한 새로운 항응고제를 투여한 이후 정기적으로 CrCl를 확인해야 하는데 CrCl 50 ml/min 이상인 경우는 1년에 한번, CrCl 30～49 ml/min인 경우는 6개월에 한번 정도 확인하는 것이 바람직 하겠다.

새로운 항응고제는 와파린과 비교하여 많은 장점을 보여주었으나 아직 임상에서 사용된 기간이 길지 않아 수술 전후 투약방법, 복약과오(dosing error)시 지도방법, 출혈성 부작용이 발생했을 때 대처방법 등 실제 환자를 진료하면서 마주치는 많은 문제에 대한 명확한 지침은 없는 상태이다. 최근 유럽심장리듬협회에서 임상의들이 새로운 경구용 항응고제를 사용함에 있어 흔히 접할 수 있는 문제에 대하여 실용적인 지침을 제안한 바 있으므로 환자 진료시 참조하는 것이 도움이 될 것으로 생각된다.[45]

(3) 요약

항응고제는 심방세동으로 인하여 뇌경색이 발생한 환자의 이차예방에 탁월한 효과를 나타내므로 $CHADS_2$ 또는 CHA_2DS_2-VASc score를 이용하여 적응증이 되는 경우 적극적인 투여가 권장되며 투약시 PT INR 2.0～3.0으로 적절하게 유지되도록 하는 것이 중요하다. 새로운 경구용 항응고제 가운데 유일하게 다비가트란 150 mg이 와파린과 비교하여 우월한 효과를 나타내었고, 다비가트란 110 mg, 리바록사반, 아픽사반의 경우는 와파린과 비슷한 정도의 효과를 보였다. 출혈성 부작용에 있어서 다비가트란 110 mg과 아픽사반은 와파린 보다 우수한 효과를 보였던 반면 다비가트란 150 mg과 리바록사반은 와파린과 유의한 차이를 보이지 않았다.

결 론

많은 연구결과들을 통하여 항혈전제가 뇌경색 환자에게서 재발성 뇌경색, 심근경색, 혈관성 사망을 감소시키는데 효과적이라는 것이 입증되어 왔다. 하지만 연구들마다 환자의 선정 기준이나 결과 변수에 차이가 있어 이 연구들에서 도출된 결과를 한마디로 요약하여 환자들에게 일률적으로 적용하는 것은 바람직하지 못하다. 따라서 이차예방을 위한 약제의 선택은 뇌경색의 발생 원인, 동반된 위험인자, 출혈성 부작용의 위험도, 약제들의 특성, 경제적인 여건, 복약의 순응도 등을 고려하여 환자마다 서로 다르게 적용하는 개별화(individualization)된 치료 전략이 필요하며, 향후 항혈전제를 대상으로 하는 임상연구도 뇌경색 환자 전체를 대상으로 하는 것이 아니라 특정 원인이나 위험인자에 따라 분류된 아형에서 유효성이 있는지를 확인하는 방향으로 시행된다면 개별화된 치료 전략을 수립하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1) Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2011;42:1489-1494
2) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86
3) Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60:197-199
4) CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet.* 1997;349:1641-1649
5) The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet.* 1997;349:1569-1581
6) Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On be-

half of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke.* 2000;31:1240-1249

7) Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med.* 1999;159:1248-1253
8) Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54:1044-1054
9) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998;351:1755-1762
10) CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348:1329-1339
11) Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W, Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke.* 2004;35:528-532
12) Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2002;90:625-628
13) Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation.* 2001;103:363-368
14) Jeon SM, Cha JK, Kim SH, Kim JW. Clopidogrel resistance in acute ischemic stroke. *J Korean Neurol Assoc.* 2006;24:318-322
15) Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109:3171-3175
16) Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AG. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet.* 1989;1:1215-1220
17) Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1989;321:501-507
18) Fukuuchi Y, Tohgi H, Okudera T, Ikeda Y, Miyanaga Y, Uchiyama S, Hirano M, Shinohara Y, Matsumoto M, Yamaguchi T. A randomized, double-blind study comparing the safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese patients with noncardioembolic cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25:40-49
19) Huang Y, Cheng Y, Wu J, Li Y, Xu E, Hong Z, Li Z, Zhang W, Ding M, Gao X, Fan D, Zeng J, Wong K, Lu C, Xiao J, Yao C; Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention cooperation investigators. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol.* 2008;7:494-499
20) Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, Ohashi Y, Tanahashi N, Yamamoto H, Genka C, Kitagawa Y, Kusuoka H, Nishimaru K, Tsushima M, Koretsune Y, Sawada T, Hamada C; CSPS 2 group. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:959-968
21) Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD008076
22) Matías-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabín J, Torres F, Jiménez MD, Lago A, Melo T; TACIP Investigators. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP Study: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke.* 2003;34:840-848
23) Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Domínguez R, Abiusi G, Famulari A, Rey R, Bauso-Tosselli L, Gori H, Ferrari J, Reich E; TAPIRSS investigators. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: a randomized stroke study. *Neurology.* 2004;62:1073-1080
24) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators. 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.* 2004;364:331-337
25) 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-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706-1717

26) Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012;367:817-825

27) Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation.* 2005;111:2233-2240

28) Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, Han Z, Tan KS, Ratanakorn D, Chollate P, Zhao Y, Koh A, Hao Q, Markus HS; CLAIR study investigators. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:489-497

29) Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol.* 1989;46:727-743

30) Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, Despland PA, Van Melle G, Kappenberger L. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction--clinical consequences and vascular concomitants: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology.* 1991;41:855-859

31) Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Burn J, Slattery J, Jones L, Boonyakarnkul S, Warlow C. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project). *BMJ.* 1992;305:1460-1465

32) Hornig CR, Brainin M, Mast H. Cardioembolic stroke: results from three current stroke data banks. *Neuroepidemiology.* 1994;13:318-323

33) Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449-1457

34) van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA.* 2002;288:2441-2448

35) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet.* 1993;342:1255-1262

36) Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1996;335:540-546

37) Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet.* 1996;348:633-638

38) Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet.* 1994;343:687-691

39) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864-2870

40) Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, Turan TN, Wood KA; American Heart Association Stroke Council; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Peripheral Vascular Disease. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012;43:3442-3453

41) Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-2747

42) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151

43) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W,

Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891

44) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992

45) Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15:625-651