

허혈성 뇌졸중 치료의 최신지견

윤 혜 원 · 나 정 호 | 인하대학교 의과대학 신경과학교실

Recent advances in ischemic stroke management

Cindy W Yoon, MD · Joung-Ho Rha, MD

Department of Neurology, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

There have been recent advances in the hyperacute treatment and secondary prevention of ischemic stroke. Thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator has been approved for a 3 to 4.5 hour time window, but the recent controversy over the optimal dose has not been resolved. Five endovascular trials published in 2015 have shown dramatically positive results. Regarding secondary prevention of ischemic stroke, a study suggesting the beneficial effect of a short course of dual antiplatelet therapy has been published. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents have been approved for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Here, we review these recent advances in ischemic stroke management.

Key Words: Stroke; Tissue plasminogen activator; Endovascular procedures; Platelet aggregation inhibitors; Anticoagulants

서론

뇌졸중은 뇌혈관 장애로 인하여 갑자기 국소신경학적 장애가 발생하는 것으로 뇌혈관의 폐쇄로 인한 허혈성 뇌졸중과 뇌혈관의 파열로 인한 출혈성 뇌졸중으로 나누어진다. 허혈성 뇌졸중은 발생 기전에 따라 큰동맥죽경화증, 심장성색전증, 소혈관폐색, 다른 원인, 원인불명의 5가지로 분류된다. 허혈성 뇌졸중에 대한 치료는 정맥 혈전용해술과 혈관 내치료로 대표되는 급성기 치료, 뇌경색 발생기전에 따라 적절하게 항혈소판제나 항응고제를 투여하는 이차예방으로 나

누어 볼 수 있다. 본 논문에서는 허혈성 뇌졸중의 급성기 치료 및 이차예방과 관련하여 최근의 연구들을 중심으로 정리하였다.

허혈성 뇌졸중의 급성기 치료

1. 정맥내혈전용해술

1995년에 발표된 National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) 연구결과를 통해 증상 발생 3시간 이내의 환자들에게 정맥 내(intravenous, IV)로 0.9 mg/kg 용량으로 재조합플라스미노겐활성제(recombinant tissue plasminogen activator, tPA)를 투여하는 것이 효과가 있음이 처음으로 입증되면서[1], IV tPA 투여는 급성기 허혈성 뇌졸중 환자의 공인된 치료로 사용되기 시작하였다. 이후 진행된 IV tPA 후속 연구 내용들은 크게 IV tPA 투여의 안정성 입증, IV tPA 투여 가능한 시간의 연장, IV tPA

Received: August 10, 2016 Accepted: August 28, 2016

Corresponding author: Joung-Ho Rha
E-mail: jhrha@inha.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

적정 용량에 관련된 세 가지로 요약해 볼 수 있다.

증상 발생 3시간 이내의 환자에서의 IV tPA 투여 안정성과 관련하여 유럽 285개 센터를 대상으로 Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST)가 진행되었고 연구결과 이전에 보고되었던 무작위 대조 임상시험 결과들과 비교하여 보았을 때 IV tPA 투여가 안전하다는 것이 확인되었다[2]. 이후 한국, 중국, 인도, 싱가포르 아시아 4개국 환자들을 대상으로 진행된 Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Non-European Union World (SITS-NEW) 결과도 SITS-MOST 결과와 유사하여 아시아인에서도 0.9 mg/kg 용량의 IV tPA 치료가 안전하고 효과적인 표준치료로 확인되었다[3].

NINDS 연구에서와 동일하게 European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) II 및 Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) 연구에서는 증상 발생 3시간 이내의 환자군에서만 IV tPA가 유의한 효과를 보였다[4,5]. 그러나 이후 증상 발생 3-4.5시간에도 IV tPA 투여의 효과가 있는지 알아보려고 ECASS III 연구가 진행되었고 연구결과, tPA를 투여한 군에서 대조군에 비해 3개월째 modified Rankin Scale (mRS) 0-1점으로 좋은 예후를 보이는 환자가 유의하게 증가하였다(52% vs. 45.2%, $P < 0.04$) [6]. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Treatment Registry (SITS-ISTR) 3-4.5 hour 연구에서도 tPA를 증상 발생 3시간 이내에 투여 받은 환자군과 3시간에서 4.5시간 사이에 투여 받은 환자군 간에는 유의한 차이를 보이지 않았다[7]. ECASS III 결과가 보고된 이후 미국 및 유럽, 국내 뇌졸중 진료지침에서도 증상 발생 4.5시간까지 IV tPA 투여를 권유하고 있으며, 우리나라에서는 2014년부터 IV tPA 보험급여 혜택이 증상 발생 3시간 이내의 환자에서 4.5시간 이내의 환자까지로 확대 적용되고 있다.

NINDS 및 ECASS 연구발표 이후로 국제적으로 허혈성 뇌졸중 환자에서 IV tPA 사용 용량은 0.9 mg/kg로 통용되었다. 그러나 2006년 일본인을 대상으로 증상 발생 3시간 이내의 허혈성 뇌졸중 환자에서 0.6 mg/kg의 IV tPA를 투여하는 Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) 연구

결과가 보고되었는데 3개월째 mRS 0-1점으로 좋은 예후를 보이는 환자의 비율이 36.9%로, 0.9 mg/kg 용량을 썼던 이전의 NINDS, ECASS 연구들과 유사하였다[8]. 이후 IV tPA의 적절한 용량에 대해서 논란이 생겼으나 J-ACT 연구의 경우 일본인들만을 대상으로 대조군 없이 진행되었고 그 결과를 간접적으로 다른 연구들과 비교한 것이기 때문에 해당 결과를 그대로 받아들이기는 어려웠다. 이후 IV tPA 0.6 mg/kg vs. 0.9 mg/kg를 직접 비교하는 국제다기관임상시험인 Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study (ENCHATED)가 진행되었는데 ENCHATED는 급성기 혈압조절과 IV tPA 용량에 따른 효과를 분석하는 임상시험으로 이 중에서 IV tPA 용량과 관련된 연구결과가 최근 발표되었다[9]. 2012년 3월부터 2015년 8월까지 13개국 111개 센터 3,310명의 환자를 대상으로 이루어진 연구로 결과지표는 90일째 mRS 2-6점으로 두 군간 비열등성을 검정하였다. 90일째 mRS 2-6점의 비율이 저용량(0.6 mg/kg)군에서 53.2%(855/1,607명), 표준용량(0.9 mg/kg) 군에서 51.1%(817/1,599명)로 사전에 정의한 비열등성 경계를 초과하여 IV tPA 저용량 투여의 비열등성을 입증하는데 실패하였다. 다만, 신경학적 악화를 초래하는 주요 증상성 대뇌출혈은 저용량군에서 1.0%, 표준용량군에서는 2.1%로 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($P = 0.01$).

IV tPA 투여와 관련된 다른 주요 이슈들은 기존의 임상시험들에서 제외되었던 80세 초과 환자, 경도 또는 중증 뇌경색에 대한 투여 문제이다. 2014년 발표된 메타분석 결과에서는 나이와 무관하게 tPA 치료가 유효한 효과를 보였고(80세 이하 환자군 교차비 1.25, 80세 초과 환자군 교차비 1.5), 경중(National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] 0-4점) 및 중중(NIHSS 22점 이상) 뇌경색에서도 교차비가 각각 1.48, 3.25로 tPA 투여가 효과적이었다[10]. 다만, 이러한 연구결과들이 국내 건강보험심사평가원에서 인정하는 IV tPA 투여기준으로 아직까지 반영되지 못하고 있다.

2. 혈관내치료

IV tPA 투여가 급성기 허혈성 뇌졸중의 표준치료로서 빠른 시간 내에 편리하게 약물을 투여할 수 있다는 장점이 있

Table 1. Summary of recent endovascular treatment trials

Classification	MR CLEAN	ESCAPE	EXTEND-IA	SWIFT PRIME	REVASCAT
Clinical design	ET + standard care vs. standard care	ET + standard care vs. standard care	ET + IV tPA vs. IV tPA	ET + IV tPA vs. IV tPA	ET + standard care vs. standard care
Participants (N)	500	315	70	196	206
Mean age (year)	65.7	71.5	69.4	65.6	66.5
Female (%)	41.6	52.4	51.0	49.0	47.1
Time window (hour)	6	12	4.5	6	8
Baseline NIHSS (ET/control)	17/18	16/17	17/13	17/17	17/17
IV tPA (%) (ET/control)	87.1/90.6	72.7/78.7	100/100	100/100	68.0/77.0
Stent retriever (%)	81.5	86.1	100	100	100
3 months mRS 0-2 (%) (ET/control)	33/19	53/29	71/40	60/35	44/20
Symptomatic ICH (%) (ET/control)	7.7/6.4	3.6/2.7	0/6	0/3.1	1.9/1.9

MR CLEAN, Multicenter Randomization Clinical Trial of Endo vascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in Netherlands; ESCAPE, Endovas-cular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times; EXTEND-IA, Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-intra-arterial; SWIFT PRIME, Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment; REVASCAT, Endovascular Revascularization with Solitaire Device versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke within 8 Hours; ET, endovascular treatment; IV, intravenous; tPA, tissue plasminogen activator; NIHSS, National institutes of health stroke scale; mRS, modified Rankin scale; ICH, intracerebral hemorrhage.

는 반면에 재개통률은 낮다. 혈관내치료는 혈관 내로 카테터를 넣어 혈전이 있는 부위에 직접 혈전용해제를 주사하여 혈전을 녹이거나, 기구를 이용하여 물리적으로 혈전을 제거하여 혈류를 재개통시키는 방법이다. IV tPA 투여와 비교하여 준비된 시설과 인력이 필요하고 시간이 소요되며 시술 도중 혈관벽이 손상될 수 있다는 단점이 있으나 재개통률이 높다는 것이 장점이다. 물리적 혈전제거술은 초기에는 코르크 마개를 따는 스크류처럼 생긴 merci, 카테터를 통해 혈전을 흡인하는 도구인 penumbra가 이용되었다. 이후에는 스텐트 형식으로 혈전이 있는 부위에 스텐트를 넣으면 혈전이 스텐트에 걸리고 이후에 카테터를 빼내면 스텐트에 걸린 혈전이 혈관 밖으로 같이 빠져나오는 원리를 이용한 solitaire 혈전제거기, trevo 혈전제거기가 개발되었다.

2013년에 혈관내치료가 표준치료나 IV 혈전용해술보다 우월한지 비교한 임상연구들인 Interventional Management of Stroke (IMS) III, SYNTHESIS-EXPANSION, Mechanical Retrieval and Revascularization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE)가 차례로 발표되었으나 모두 혈관내치료의 우월성을 입증하지 못하였다. 이들 연구에서는 혈관내치료로 주로 tPA 투여 혹은 merci, penumbra 형식의 혈전제거기들이 사용되었다. 그러나 2015년에 스텐트 혈전제거기를 주로 사용한 연구들이 Multicenter Randomization Clinical Trial of Endo-vascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in

Netherlands (MR CLEAN)을 시작으로 연이어 Endovas-cular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE), Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-intra-arterial (EXTEND-IA), Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment (SWIFT PRIME), Endovascular Revascularization with Solitaire Device versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke within 8 Hours (REVASCAT) 순으로 발표되고 모든 연구에서 혈관내치료의 우월성을 보여 허혈성 뇌졸중 급성기 치료에서 혈관내치료의 중요성이 입증되는 계기가 되었다[11-15]. 혈관내치료에 대한 다섯 개의 연구들을 간단하게 표로 정리하였다(Table 1).

가장 먼저 발표된 MR CLEAN 연구는 네덜란드 16개 병원에서 시행되었는데 혈관영상으로 앞뇌순환의 근위부 동맥 폐색이 확인되고 증상 발현 6시간 이내에 혈관내치료가 가능한 뇌졸중 환자를 대상으로 하였다[11]. 총 500명이 등록되었고 일차결과지표는 좋은 방향으로의 mRS의 이동이었는데 보정공통교차비가 1.67로 혈관내치료가 우수한 결과를 보였다. mRS 0-2점으로 독립적 기능을 가진 비율이 혈관내치료군 32.6%, 통상치료군 19.1%로 두 군 간에 13.5%의 차이를 보였다.

ESCAPE 연구는 우리나라를 포함하여 5개국 22개 센터

에서 시행된 연구이다[12]. 대상환자는 증상 발생 12시간까지의 앞뇌순환의 근위부 두개 내 동맥 폐색환자로 하였고 뇌 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT) 및 CT혈관조영술에서 큰 뇌경색 중심부가 있거나 측부 순환이 좋지 않은 환자는 제외하였다. 이 연구는 치료까지의 목표시간(CT 촬영부터 서혜부 천자까지 60분 이내, 첫 재개통까지 90분 이내)을 정하여 치료과정이 가능한 신속하도록 독려하며 진행되었다. 일차결과지표는 90일째 mRS로 하였다. 조기종료된 연구로 90일째 독립적 기능을 가지는 mRS 0-2점의 환자 비율이 혈관내치료군 53.0%, 통상치료군 29.3%로 유의한 차이를 보였다($P<0.001$).

EXTEND-IA 연구는 호주와 뉴질랜드의 14개 센터에서 시행된 연구로 뇌경색 발생 4.5시간 내에 0.9 mg/kg의 IV tPA를 투여받은 환자를 대상으로 무작위로 스텐트혈전제거기를 이용한 혈관내치료를 시행하였다[13]. 모든 환자들은 내경동맥 혹은 중대뇌동맥의 폐색이 있고 구제 가능한 허혈반응이 존재하고 CT 관류영상에서 뇌경색 중심부가 70 mL 미만이었다. 혈관내치료를 증상 발생 6시간 내에 시작하고 8시간 이내에 종료되도록 했다. 이 연구도 100명의 환자를 등록할 예정이었으나 ESCAPE 연구처럼 MR CLEAN 결과 발표 후 70명의 환자가 무작위배정된 상태에서 조기종료되었다. 일차결과지표인 24시간 이내 재관류율은 혈관내치료군에서는 100%로 대조군 37%에 비해 유의하게 높았고($P<0.001$), 또 다른 일차결과지표였던 조기 신경학적 호전(NIHSS 8점 이상 호전 또는 3일째 0-1점) 역시 혈관내치료군 80%, 대조군 37%로 혈관내치료군에서 훨씬 우월하였다($P=0.002$).

SWIFT PRIME은 IV tPA 단독치료군과 6시간 이내에 IV tPA와 솔리테어 혈전제거기의 병합치료를 한 환자군을 비교하였다[14]. CT혈관조영술이나 자기공명혈관조영술에서 내경동맥 또는 중대뇌동맥의 폐색이 있는 환자가 대상이었고 CT의 저음영이나 확산강조자기공명영상에서 고신호강도 부위의 크기가 중대뇌동맥 영역의 1/3 이상이 되거나 Alberta Stroke Program Early CT (ASPECT) 점수 6점 미만인 환자는 제외되었다. 39개 센터에서 196명의 환자가 각 그룹에 98명씩 무작위 배정되었고 일차결과지표는 90일째 mRS 점수였다. 연구결과 90일째 mRS 0-2점인 환자의 비

율이 혈관내치료군 60.2%, 대조군 35.4%로 혈관내치료군의 결과가 우월하였다($P<0.001$).

마지막으로 REVASCAT 연구는 스페인과 카탈로니아 4개의 센터에서 2년 간에 걸쳐 증상 발현 8시간 이내에 치료를 받을 수 있는 환자를 대상으로 IV tPA를 포함한 약물치료만 한 군과 솔리테어 혈전제거기를 이용한 혈관내치료를 한 군을 비교하였다[15]. 이 연구에서도 앞서 발표된 다른 연구들과 유사하게 혈관내치료를의 우월성이 입증되었는데 90일째 mRS가 1점 좋아질 보정교차비가 1.7(95% 신뢰구간 1.05-2.8)이었고 mRS 0-2점인 환자의 비율도 혈관내치료군 43.7%, 대조군 28.2%로 혈관내치료군의 결과가 우수하였다.

2015년에 연이어 발표된 연구들을 통해 혈관내치료를의 효과가 입증된 것이 허혈성 뇌졸중 급성기 치료에 있어 최근에 일어난 가장 중요한 변화라고 할 수 있겠다. 위 연구들을 바탕으로 2015년 미국뇌졸중학회는 1) 18세 이상, 2) 기존 mRS 0-1점, 3) 발생 4.5시간 이내에 IV tPA 투여를 받는 경우, 4) 내경동맥이나 중대뇌동맥(M1)의 폐색인 경우, 5) NIHSS 6점 이상, 6) ASPECT 점수 6점 이상, 7) 증상 발생 6시간 이내에 천자를 시작할 수 있는 경우에는 가장 높은 근거수준으로 혈관내치료를 권유하고 있으며, 국내 뇌졸중 진료지침에서도 증상 발생 6시간 이내의 내경동맥, 중대뇌동맥 폐색이 있는 환자들을 대상으로 하여 혈관내치료를 권유하고 있다. 단, 혈관내치료를 고려하더라도 증상 발생 4.5시간 이내 IV tPA 투여를 받을 수 있는 환자의 경우에는 IV tPA 투여를 받을 것을 명시하고 있다.

허혈성 뇌졸중의 이차예방

1. 항혈소판제

허혈성 뇌졸중 가운데 큰동맥죽경화증이나 소혈관폐색으로 인한 뇌경색의 경우에는 혈소판의 응집 및 활성화를 억제하는 것이 중요하므로 효과적인 이차예방을 위해서 항혈소판제를 사용하게 된다. 뇌경색 환자에서 처방되고 있는 항혈소판제는 시클로옥시게나아제-1(cyclooxygenase-1)을 비가역적으로 억제함으로써 강력한 혈소판 활성인자인 트롬복

산(thromboxane) A₂의 형성을 억제하는 아스피린(aspirin), 혈소판 활성화에 관여하는 ADP가 결합하는 P2Y₁₂ 수용체를 비가역적으로 억제하는 티에노피리딘(thienopyridine) 계열의 클로피도그렐(clopidogrel), 포스포디에스테라제(phosphodiesterase) 억제제인 실로스타졸(cilostazol)과 디피리다몰(dipyridamole), 화학적으로 아스피린과 유사한 트리플루살(triflusal)이 있다. 허혈성 뇌졸중 환자에서의 항혈소판제 치료와 관련한 최근의 이슈는 항혈소판제의 병합치료와 항혈소판제 저항성이다.

1) 항혈소판제의 병합치료

뇌경색 이차예방을 위하여 항혈소판제를 복합적으로 투여하는 것이 단독으로 투여하는 것에 비해 효과적이지를 보기 위한 연구는 지속적으로 있어왔는데 가장 많이 연구된 항혈소판제 조합은 아스피린과 클로피도그렐의 복합 사용이다. 아스피린과 클로피도그렐의 병합요법은 급성심장동맥 질환에서 스텐트 삽입술 후의 표준치료로 널리 사용되고 있으나, 허혈성 뇌졸중과 관련해서는 많은 연구들에서 기대에 미치지 못하는 결과들을 보였다. 대표적인 연구 중 하나인 Aspirin and Clopidogrel Compared with Clopidogrel Alone after Recent Ischemic Stroke or Transient Ischaemic Attack in High-risk Patients (MATCH) 연구는 7,599명의 환자를 대상으로 아스피린과 클로피도그렐 복합 투여군과 클로피도그렐 단독 투여군을 비교하였는데 아스피린과 클로피도그렐의 복합투여가 재발 방지에 있어 유의한 효과는 없이 출혈성 부작용만이 증가하는 결과를 나타냈다[16]. 소혈관폐색으로 인한 열공성 뇌경색 환자만을 대상으로 아스피린과 클로피도그렐 복합 투여군과 아스피린 단독 투여군을 비교한 The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) 연구결과도 마찬가지로 뇌경색 재발 감소효과는 없이 출혈성 부작용만 2배 가량 증가시키는 것으로 나타났다[17]. MATCH, SPS3를 포함한 기존의 연구들이 좋은 결과를 보이지 못한 것에 대해서는 급성기 환자군에 초점을 맞추지 않았다는 점, 발생기전을 고려해보았을 때 복합투여에 대한 이득이 떨어질 것으로 예상되고 출혈과도 관련이 높은 것으로 알려진 소혈관폐색에 의한 열공성 뇌경색 환자들이 많이 포함되었기 때문이라는 의견이 지배적이다.

그러나 최근 발표된 Clopidogrel in High-risk Patients with Acute nNon-disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) 연구가 아스피린과 클로피도그렐의 병합요법이 허혈성 뇌졸중 초기에 긍정적인 효과가 있다는 것을 보여주었다[18]. 중국의 114개 병원에서 진행된 연구로 경중(NIHSS 4점 이하) 뇌경색 혹은 일과성 허혈발작이 발생하지 24시간 이내인 5,170명 환자를 대상으로 하였고 아스피린과 클로피도그렐의 병합요법과 아스피린 단독요법을 비교하였다. 병합요법의 유지기간은 3주였으며 나머지 기간 동안은 단독요법을 하였다. 연구결과 90일 동안의 뇌졸중(허혈성 혹은 출혈성)은 병합요법 군에서 8.2%, 아스피린 군에서 11.7%(위험비 0.68, 95% 신뢰구간 0.57-0.81; $P<0.001$) 발생하였다. 반면에 출혈은 두 군 모두에서 0.3%로 차이를 보이지 않았다. CHANCE 연구는 중국에서만 이루어졌고 기존의 다른 연구들과 비교하였을 때 뇌졸중 발생 비율이 높고 고혈압, 당뇨, 고지혈증과 같은 위험인자 조절을 위한 약제의 처방 비율은 상대적으로 낮아 일반화하기 부족하다는 비판이 있다. 그러나 병합요법을 급성기에 초점을 맞춰 단기간만 시행하는 전략을 통해 병합요법의 효과를 처음으로 보여준 대규모 임상이라는 점에서 의미가 있다.

현재까지의 연구결과들을 통해 허혈성 뇌졸중에서의 항혈소판제 병합치료는 주로 급성기에 도움이 되고 장기적으로 사용하는 것보다는 단기간 사용하는 것이 좋을 것이라는 것을 유추해볼 수 있다. 하지만 병합치료의 이상적인 유지 기간에 대해서는 좀 더 연구가 필요하며, 뇌경색 발생 기전이나 출혈 위험도를 고려하여 선별적인 적용이 필요하겠다.

2) 항혈소판제 저항성

항혈소판제를 복용하는 환자들 일부에서는 약을 복용함에도 불구하고 항혈소판제에 대한 저항성으로 인해 충분한 효과가 나타나지 않을 수 있다고 알려져 있다. 항혈소판제를 복용하는 환자들에서 혈소판의 기능 분석을 통해 혈소판 응집력의 저하가 적은 경우에 항혈소판제 저항성이 있다고 정의한다. Cyclooxygenase-1과 P2Y₁₂에 대한 활성제 및 억제제의 반응으로 이들에 작용하는 약제의 저항성 여부를 검사하는 방법이 임상에서 주로 사용된다.

아스피린 저항성 빈도는 연구들마다 차이를 보여 뇌경색

환자의 3-43%까지로 다양하게 보고되었다. 이는 아스피린 저항성에 대한 정의나 기준이 검사 방법이나 기기에 따라 다르고 연구들마다 검사를 하는 시점도 달랐기 때문일 것으로 여겨진다. 이전에 발표된 메타분석에서는 아스피린 저항성이 있는 환자들이 저항성이 없는 환자들에 비해 뇌경색이나 심근경색의 발생 빈도가 높은 것으로 보고되었다[19].

클로피도그렐에 대한 저항성은 28-44%로 보고되었고 특히 아시아인에서 높은 것으로 알려져있다. 클로피도그렐에 대한 저항성의 주요 요인 중 하나는 유전적 요인으로 알려져있다. 클로피도그렐은 간에서 시토크롬 P(cytochrome P, CYP) 450계에 의해서 대사되고 그 활성 대사물이 항혈소판 기능을 가지고 있다. 대사 과정에서 주요한 역할을 하는 효소가 CYP2C19인데 CYP2C19의 경우 유전적 다형성을 보인다. 이러한 다형성이 클로피도그렐의 혈소판 응집 억제 효과에 영향을 미치는 것이다. 즉, 유전형에 따라 CYP2C19의 발현 및 활성이 달라지고 이에 따라 클로피도그렐의 활성 대사물로의 전환에 영향을 미쳐 항혈소판 효과의 차이를 가져오는 것이다. 그러나 이전에 발표된 메타분석 결과에서는 CYP2C19의 유전적 다형성에 따라 클로피도그렐의 혈소판 억제기능에 차이는 있었으나, 이러한 차이가 임상적인 심혈관질환 발생의 차이로 연결되지는 않았다[20].

항혈소판제 저항성을 보인 환자들의 경우 해당 약물의 용량을 늘이거나 다른 기전의 항혈소판제로 변경 혹은 추가하는 것을 고려해볼 수 있으나 이에 대한 임상적 유용성이 정확히 입증되지는 못한 상태이다. 또한 항혈소판제 저항성은 혈관질환 발생의 일부분을 설명하며 이러한 저항성이 임상적으로 혈관질환의 발생과 얼마나 연결되는지는 정확히 밝혀지지 않은 상태로 항혈소판제를 복용하는 모든 허혈성 뇌졸중 환자에게 항혈소판제 저항성 검사를 해야한다고 보기는 어렵다. 이에 대한 정확한 임상지침을 마련하기 위해서는 아직 연구가 더 필요한 상황이다.

2. 항응고제

심장성색전 뇌졸중은 전체 뇌경색의 약 20% 정도를 차지하는 것으로 보고되고 있으나 인구의 고령화로 인하여 심장성색전 뇌졸중의 비율은 향후 더욱 증가될 것으로 판단된다.

뇌졸중을 유발할 수 있는 심장질환들 가운데 가장 대표적인 질환은 비판막성 심방세동이다. 심방세동으로 인해 심실수축이 원활하지 않으면 좌심방 내에 혈류 정체가 생기고 이로 인해 혈전 형성의 가능성이 증가하는데 주로 좌심방, 특히 좌심방귀에서 혈전이 형성되는 경우가 많다. 심방세동으로 인한 뇌경색은 심장 내에 형성된 이러한 혈전이 이동하여 뇌혈관을 막아서 발생한다. 큰동맥죽상경화증이나 소혈관폐색에 의한 뇌경색의 경우 혈소판의 활성화가 혈전의 형성에 중요한 인자로 작용하는 반면 심방세동으로 인한 혈전은 혈액 응고계의 이상으로 인해 형성되므로 응고계에 작용하여 혈전 형성을 억제하는 약제가 투여되어야 한다. 심방세동에 의한 뇌경색의 이차예방을 위해 그동안 일반적으로 사용되어왔던 약물은 와파린이다. 와파린은 1930년대에 개발된 경구용 항응고제로 간에서 비타민 K 길항제로 작용하여 응고인자 II, VII, IX, X과 같이 비타민 K를 필요로 하는 인지들의 합성을 억제한다. 와파린의 항응고효과를 위해서는 국제표준화비율(international normalized ratio, INR) 범위가 2-3으로 유지되어야 하며 지속적인 INR 모니터링이 필요하다. INR 2 이하인 경우 항응고제의 예방효과가 현저히 감소하게 되고 3 이상인 경우에는 출혈성 부작용의 발생 가능성이 높아지기 때문이다. 음식을 통해 비타민 K를 섭취할 경우에는 와파린의 항응고효과를 낮추게 되므로 와파린을 복용하는 경우에는 비타민 K가 많이 함유된 녹색채소나 콩류 등의 음식을 과도하게 섭취하는 것을 제한해야 한다.

와파린이 비타민 K 길항 작용을 통해 간접적으로 항응고 작용을 가지는 것과 다르게 응고인자를 직접 억제하여 항응고 효과를 나타내는 비타민K비의존경구항응고제(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)가 개발되어 보편적으로 사용하게 된 것이 심장성색전뇌졸중 이차 예방에 있어서의 가장 큰 변화이다. NOAC의 경우 직접적으로 응고인자를 억제하기 때문에 항응고효과가 빨리 나타나며 와파린과 달리 지속적인 혈액 모니터링이나 음식 제한이 필요하지 않다는 장점이 있다. 현재 사용되고 있는 NOAC은 트롬빈을 억제하는 다비가트란(dabigatran, 상품명 Pradaxa)과 응고인자 Xa의 작용을 억제하는 리바록사반(rivaroxaban, 상품명 Xarelto), 아픽사반(apixaban, 상

Table 2. Summary of NOAC trials

Classification	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanism	Direct thrombin inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor
Clinical trial	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF
Clinical design	Randomized open-label	Randomized double-blind	Randomized double-blind	Randomized double-blind
Total patients	18,113	14,255	18,206	21,105
Dose	150 mg twice daily 110 mg twice daily	20 mg once daily	5 mg twice daily	30 mg once daily 60 mg once daily
Dose adjustment	None	15 mg once daily for CrCl 30-49 mL/min	2.5 mg twice daily for ≥ 2 of the following: age ≥ 80 years weight < 60 kg Cr ≥ 1.5 mg/dL	Dose halved for ≥ 1 of the following: CrCl 30-50 mL/min weight < 60 kg concomitant use of verapamil or quinidine
Mean CHADS2 score	2.1	3.5	2.1	2.8
Prior stroke or TIA (%)	20	55	19.5	28
Mean TTR (%) (warfarin group)	64	55	62.2	64.9

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; RE-LY, Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy; ROCKET AF, Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ARISTOTLE, Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; ENGAGE AF, Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation; CrCl, creatinine clearance; Cr, creatinine; TIA, transient ischemic attack; TTR, time in therapeutic range (international normalized ratio 2-3).

품명 Eliquis), 에독사반(edoxaban, 상품명 Lixiana) 네 가지로 각 NOAC과 관련된 임상연구들에 대해 표로 정리하였다(Table 2).

다비가트란은 트롬빈을 선택적으로 억제하여 항응고효과를 나타내며, 110, 150 mg 두 가지 제형이 있고 하루에 2회를 투약한다. 다비가트란과 와파린의 효과를 비교한 Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) 연구는 다비가트란 110 mg을 투여한 환자군, 150 mg을 투여한 환자군, 그리고 와파린을 투여한 군으로 나누어 뇌경색 또는 전신성 색전증의 예방 효과를 비교하였는데 다비가트란 110 mg을 투여한 환자군에서는 와파린과 비슷한 효과를 보였고, 150 mg을 투여한 경우에는 와파린보다 더 좋은 예방효과를 보였다[21]. 주요출혈은 110 mg의 경우 와파린에 비해 약간 낮았으나, 150 mg은 와파린과 비슷하였다.

리바록사반은 혈액응고인자 Xa를 선택적으로 억제하는 약제로서 하루에 1회를 투약하며 심방세동에 의한 뇌경색의 이차예방을 위해서는 15 mg, 20 mg의 두 가지 용량을 사용할 수 있다. Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) 연구는 심방세동 환자를 대상으

로 리바록사반과 와파린의 뇌졸중 및 전신성 색전증의 예방 효과를 비교한 연구로 리바록사반 20 mg이 기본적인 투여 용량이나 신기능장애로 크레아티닌청소율이 30-49 mL/min인 환자를 대상으로는 15 mg으로 감량하여 투여하였다[22]. ROCKET AF 연구는 리바록사반이 뇌졸중 및 전신성 색전증의 예방에 있어 와파린에 비해 비열등하다는 것을 보여주었다. 출혈성 부작용의 발생은 두군 간에 차이가 없는 것으로 나타났지만 치명적인 출혈이나 두개내출혈은 리바록사반 투약군에서 와파린에 비해 더 적게 나타났다.

아픽사반은 리바록사반과 마찬가지로 혈액응고인자 Xa를 선택적으로 억제하여 항응고효과를 나타내고, 1일 2회 투약하며 2.5 mg, 5 mg 두 가지 제형이 있다. Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) 연구에서 아픽사반과 와파린을 투약한 군 사이의 뇌졸중 및 전신성 색전증의 발생률을 비교하였는데 이 연구에서는 기본적으로는 아픽사반 5 mg이 투여되었으나 80세 이상, 체중 60 kg 미만, 혈중 크레아티닌 1.5 mg/dL 이상의 세 가지 경우 중에서 두 가지 이상을 만족하는 환자에게는 선택적으로 2.5 mg 용량을 투여하였다[23]. 연구결과 아픽사반 투여군에서 뇌졸중 및 전신성 색전증 발생의 예방효과가 와파린 투여군에 비하여 우월한 것으로 나타났다. 이 결과는 주로 뇌출혈의 발생이 감소되어 나타났으며, 뇌

경색의 발생은 양군에서 뚜렷한 차이는 없었다. 심각한 출혈은 와파린 투여군에 비하여 아픽사반 군이 유의하게 적었다.

마지막으로 에독사반은 리바룩사반, 아픽사반과 동일하게 응고인자 Xa 억제제로 리바룩사반처럼 1일 1회 복용하며 30, 60 mg 제형이 있다. Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation (ENGAGE AF) 연구에서 에독사반 60 mg은 뇌졸중 및 전신성 색전증의 예방효과는 와파린과 비슷하였고 두개 내 출혈 및 주요출혈은 유의하게 적었다[24]. 30 mg은 뇌졸중 및 전신성 색전증 예방효과는 와파린과 비슷하였지만 허혈성 뇌졸중은 오히려 많이 발생하였고 두개 내 출혈 및 주요 출혈은 유의하게 적었다.

NOAC은 앞선 연구들에서 와파린과 동등하거나 우월한 뇌졸중 예방효과와 출혈 안정성이 입증되었으나 비판막성 심방세동에서만 이러한 효과가 입증된 것이므로 판막질환을 동반한 심방세동 환자에서는 와파린을 사용해야만 한다. NOAC의 종류와 용량을 결정할 때에는 환자의 신기능, 연령, 체중, 병용약물을 고려해야 하고 이에 맞는 적절한 선택과 조절이 필요하다. NOAC은 항응고효과 발현이 신속하면서 동시에 반감기가 짧아 복용을 중단할 경우 항응고효과도 빨리 사라진다. 그러므로 매일 규칙적으로 복용해야 하고 복약 과오를 주의해야 하며 NOAC 종류를 선택할 때 복약순응도도 고려해서 판단해야 한다. 심한 출혈이나 응급수술이 필요한 경우 임상적으로 사용가능한 NOAC 역전제는 현재 다비가트란에 대한 이다로시주맙(idarucizumab) 뿐이고, Xa 억제제들에 대한 역전제로 안텍사네트알파(andexanet-alfa)가 개발되기는 했으나 임상적으로 사용할 수는 없는 상태이다. NOAC 복용 중 뇌경색이 발생할 경우 IV tPA 투여 여부를 결정하기 위한 신속한 응고기능 검사 방법과 기준이 마련되지 않은 상태로 이러한 문제를 해결하기 위한 노력은 더 필요한 상태이다.

결론

허혈성 뇌졸중 환자의 급성기 치료로 증상 발생 4.5시간 이내의 환자에게 IV tPA를 가능한 신속하게 투여해야 하며,

일반적으로 표준용량인 0.9 mg/kg의 투여가 권장된다. 증상 발생 6시간 이내의 내경동맥이나 중대뇌동맥 폐색이 있는 환자들을 대상으로 혈관내치료를 고려할 수 있다. 허혈성 뇌졸중의 이차예방과 관련하여 항혈소판제 병합치료를 급성기에 단기적으로 사용할 경우 단독요법에 비해 효과적일 수 있으나 선별적인 적용이 필요하며 병합치료의 이상적인 유지기간에 대해서는 연구가 더 이루어져야 한다. 비판막성 심방세동으로 인한 심장성색전 뇌졸중의 경우 와파린 외에 NOAC 투여를 고려해볼 수 있으며 신기능, 나이, 체중, 병용약물 등에 따른 적절한 선택과 조절이 필요하다.

찾아보기말: 뇌졸중; 조직플라스미노겐활성제; 혈관내시술; 항혈소판제; 항응고제

ORCID

Cindy W Yoon, <http://orcid.org/0000-0002-4697-6610>

Joung-Ho Rha, <http://orcid.org/0000-0002-9702-453X>

REFERENCES

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
2. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST Investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.
3. Rha JH, Shrivastava VP, Wang Y, Lee KE, Ahmed N, Bluhmki E, Hermanson K, Wahlgren N; SITS Investigators. Thrombolysis for acute ischaemic stroke with alteplase in an Asian population: results of the multicenter, multinational Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Non-European Union World (SITS-NEW). *Int J Stroke* 2014;9 Suppl A100:93-101.
4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-1251.
5. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial results for patients treated within 3 hours of stroke onset. *Stroke* 2002;33:493-496.

6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
7. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-1309.
8. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, Shinohara Y; Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006;37:1810-1815.
9. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, Broderick JP, Chen X, Chen G, Sharma VK, Kim JS, Thang NH, Cao Y, Parsons MW, Levi C, Huang Y, Olavarria VV, Demchuk AM, Bath PM, Donnan GA, Martins S, Pontes-Neto OM, Silva F, Ricci S, Roffe C, Pandian J, Billot L, Woodward M, Li Q, Wang X, Wang J, Chalmers J; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2016;374:2313-2323.
10. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-1935.
11. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HE, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama a Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
12. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-1030.
13. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CE, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-1018.
14. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; Swift Prime Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295.
15. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Roman L, Serena J, Abilleira S, Ribo M, Millan M, Urra X, Cardona P, Lopez-Cancio E, Tomasello A, Castano C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Perez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofre M, Davalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-2306.
16. 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.
17. S PS3 Investigators, 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.
18. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-19.
19. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Huisman MV. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:1593-1599.
20. Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:2704-2714.
21. 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.

22. 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.
23. 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, Geraldles 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.
24. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.

Peer Reviewers' Commentary

최근 20년 간 허혈성 뇌졸중의 급성기 치료 및 이차예방에 대하여 많은 대규모 임상연구들이 진행되었으며 실제 환자 진료에 있어서도 괄목할만한 발전이 있었다. 또한 대규모 무작위 다기관 임상시험의 결과를 기반으로 뇌졸중 진료지침이 개발되어 국내에서도 널리 이용되고 있는 실정이다. 본 논문에서는 허혈성 뇌졸중 치료의 최신지견을 정맥내 혈전용해술, 혈관내 치료, 항혈소판제제의 병합치료, 새로운 항응고제 치료 등에 관하여 그간 발표된 주요 논문결과들을 중심으로 일목요연하게 정리 요약하였다. 그리고 현재까지 알려진 치료의 문제점 및 한계에 대하여 지적하고 향후 풀어야 할 과제들에 대해 방향을 제시하였다. 이 논문은 향후 뇌졸중의 급성기 치료 및 이차예방에 대한 임상 연구 방향을 제시했다는 점에서 의의가 있다고 판단된다.

[정리: 편집위원회]