



급성 뇌경색에서의 항혈전 및 신경보호 치료

Antithrombotic and Neuroprotective Therapy in Acute Ischemic Stroke

허 성 혁 · 장 대 일 | 경희대 신경과 | Sung Hyuk Heo, MD · Dae-II Chang, MD

Department of Neurology, Kyung Hee University College of Medicine

E-mail : dichang@khmc.or.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(4): 356 - 364

Abstract

As, until now, many studies have failed to establish the clinical effect of numerous neuroprotectives, antithrombotic therapy must be emphasized as one of critical options among limited treatment strategies in acute ischemic stroke. Based on the accumulating evidences that platelets and coagulating proteins play an important role in the thrombus formation, antiplatelets and anticoagulants are served as antithrombotics. Recently, major advances have been made in understanding the effects of antiplatelets and anticoagulants. Large randomized clinical trials have highlighted the effectiveness and safety of early and continuous antiplatelet therapy in reducing atherothrombotic stroke recurrence. Urgent anticoagulation has been used often to prevent early recurrent stroke and to improve neurological outcomes, however, its formal use in acute stroke has been the subject of debate even in cardioembolic stroke. That's because anticoagulants also increase the risk of fatal or disabling intracranial hemorrhage and it is difficult to monitor proper anticoagulation. Although early administration of anticoagulants should be considered to prevent the secondary injury and the propagation of thrombosis in patients with atherothrombotic stroke, more evidences are needed especially in patients with infarctions secondary to large artery thrombosis or cardioembolism. This review discusses recent advances related to antithrombotic strategies and putative neuroprotectives.

Keywords: Acute stroke; Antithrombotic therapy; Antiplatelet; Anticoagulant; Neuroprotective

핵심 용어: 급성 뇌졸중; 항혈전 치료; 항혈소판제; 항응고제; 신경보호제

허혈성 뇌졸중, 즉 뇌경색은 대부분 색전 및 혈전으로 의한 뇌혈관 폐색에 의해 발생하는 질환으로 항혈전 및 신경보호 치료는 어느 시기를 막론하고 중요하다고 할 수 있다. 3시간 혹은 6시간 이내의 급성 뇌경색에서 혈전용해제 치료는 환자의 예후를 호전시키는 데 매우 효과적인 치료이나, 대부분의 환자들은 도착 시간의 지연을 포함한

여러 이유들로 인해 그 대상이 되지 못한다. 따라서 혈전용해요법을 실시하지 못하는 환자에서 항혈전치료와 신경보호 치료와 같은 약물치료에 대해 잘 인지하는 것이 급성 뇌경색 환자를 적절히 치료하는 데 중요하다.

항혈전 치료는 뇌졸중의 진행위험을 막고 재발을 억제하며, 심부정맥 혈전증 또는 폐색전증 같은 정맥 혈전색전증

Table 1. Characteristics of the two large trials of the early use of aspirin in acute ischemic stroke: CAST and IST (Stroke 2000; 31: 1240-1249)

Design features	CAST (n=20,655)	IST (n=19,435)
Aspirin		
Daily dose, mg	160	300
Maximum duration, wk	4	2
Control	Placebo	Open
Time from onset, h	0~48	0~48
Random allocation to heparin	No	50%
Recruitment period	June 1993 to March 1997	January 1991 to May 1996
Location	China	34 Other countries

IST was as 2X2 'factorial' trial of aspirin, heparin, neither, or both: of those allocated to receive heparin in IST, half were to receive 5,000U BID and half were to receive 12,500U unfractionated heparin SC BID.

의 합병증을 예방한다는 전제 하에 사용된다. 항혈전제의 선택은 뇌졸중의 각각의 병태생리에 따라 다르게 고려해야 하나, 불행히도 입원당시의 임상 정보로 정확한 뇌졸중의 기전을 분류하는 것이 어려운 경우가 자주 있다. 항혈소판제의 경우 뇌경색 또는 일과성 허혈발작을 가진 환자들에서의 이차 예방에 있어서는 많은 연구들이 이루어지고 있으나 급성기 환자들을 대상으로 한 연구는 부족한 편이며, 항응고제 역시 뇌졸중의 예방 치료를 위해서는 널리 쓰이는 약이지만 급성기 환자의 치료에 대한 유용성에서는 아직까지 논란이 많다(1). 또한, 현재까지 동물 실험에서 효과가 입증된 많은 종류의 신경보호제들이 임상시험에서는 유효성 입증에 실패한 상태이다. 본 특집에서는 최근의 국내외 진료지침을 통한 항혈전치료와 신경보호 치료를 검토하고, 급성기 치료에 대한 최근 연구에 대해서도 살펴보고자 하겠다(2~4).

항혈소판제

급성 뇌졸중에서 항혈소판제 사용에 대한 메타분석에서는 43,041명의 환자를 대상으로 12개의 무작위 연구가 포함되었다. 발생 48시간 이내에 아스피린을 투여한 두 연구가 전체의 94%를 차지했다. 6개월째 사망이나 의존도에 대한 교차비(Odds ratio)는 0.95 (95% confidence interval[CI] 0.91~0.99)였다. 항혈소판제의 사용은 증상이 있는 뇌출혈과 적지만 명백히 관련이 있었으나, 뇌경색의 재발과

폐색전의 감소를 뒤집을 정도는 아니었다(5).

아스피린은 급성 뇌경색의 치료에 대해 효과가 검증된 유일한 항혈소판제이다. 대규모 연구로 20,655명을 대상으로 아스피린 160 mg을 투여한 the Chinese Acute Stroke Trial (CAST)와 19,435명을 대상으로 아스피린 300 mg을 투여한 the International Stroke Trial (IST)가 있는데

두 연구 모두 뇌졸중의 재발과 사망률을 감소시키는 것으로 판명되었다(Table 1)(6~8). CAST에서 일차목표는 4주째의 원인을 고려하지 않은 모든 사망과 퇴원시의 사망 또는 의존도였다. 아스피린을 사용한 군에서 조기 사망의 의미있는 감소(3.3% vs 3.9%; P=0.04)와 재발성 뇌경색의 감소가 나타났고(1.6% vs. 2.1%; P=0.01), 퇴원시 사망하거나 불구인 비율은 크게 차이가 없었다(30.5% vs. 31.6%; P=0.08). IST에서는 14일째 사망률이 약간 낮았고(9.0% vs. 9.4%), 뇌경색의 재발이 의미있게 적었고(2.28% vs. 3.9%), 출혈성 뇌졸중의 증가는 크게 차이나지 않았으며(0.9% vs 0.8%), 6개월째 사망이나 의존도는 감소하는 경향을 보였다(61.2% vs 63.5%). 결국 두 연구에서 24시간 이내의 아스피린 사용은 1,000명당 7명의 뇌경색 재발을 억제하고, 4명의 사망을 줄이며, 2명의 출혈성 뇌졸중이나 출혈 변성을 더 일으켜, 전체적으로 1,000명당 9명의 뇌졸중 또는 사망을 억제하였다(Figure 1).

급성기(특히 6시간 이내) 뇌경색에서 혈전용해술을 받은 환자가 (Number needed to treat[NNT]=16) 아스피린을 사용한 경우(NNT=83)에 비해 예후가 좋으므로 6시간 이내의 뇌경색에서 아스피린의 사용이 혈전용해술을 대치하지는 못한다(9). 따라서 아스피린의 투여는 혈전용해술을 시행하지 않는 환자에서 1차 선택약제가 될 수 있다. 그러나 비교적 유용한 14개의 임상시험에 관한 메타분석에서 혈전용해술 24시간 이내의 항혈전제 사용은 24시간 이내에 사

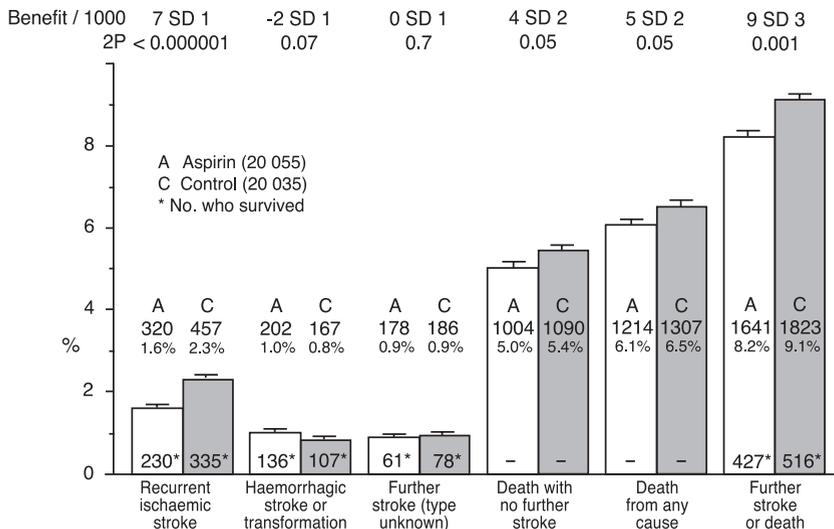


Figure 1. Absolute effects in CAST and IST of early use of aspirin in 40,000 randomized patients with suspected acute ischemic stroke. Numbers and percentages of patients with various outcomes during the scheduled treatment period, by allocated treatment: A indicates aspirin; C, control. The percentages are plotted as bars (with the SD of each bar plotted at the top). The difference between aspirin and control is given as the benefit per 1,000, along with its SD and statistical significance (2P). A negative benefit indicates an apparent hazard. *Number of patients who experienced the relevant event and survived (Stroke 2000; 31: 1240-1249).

용하지 않은 경우(교차비: 1.93 vs 1.14)에 비해 출혈의 위험이 의미있게 높으므로 혈전용해술을 시행한 경우 24시간 이내에 아스피린의 투여는 권장되지 않는다(10). 또한, 아스피린 알레르기가 있거나 활동성 위장 출혈이 있는 환자에게 아스피린을 사용해서는 안된다.

혈소판 응집의 마지막 단계로 알려져 있는 glycoprotein IIb-IIIa는 섬유소와 같은 단백질이 부착하여 응집을 야기하는데, Abciximab은 glycoprotein IIb-IIIa 수용체를 선택적으로 차단하는 약제이다. Abciximab은 이중맹검 시험에서 대조군과 비교하여 3개월째 modified Rankin score (mRS)로 측정된 예후의 통계적으로 유의하지 않은 호전 경향을 나타내었으나(교차비 1.20; 95% CI 0.840~1.70) 제3상 임상시험은 증상이 있거나 치명적인 뇌출혈의 의미있는 증가로 인해 (5.5 vs. 0.5%; P < 0.01) 연구가 중단된 바 있어 급성기 뇌경색에서 권고되지 않는다(11, 12). Fast Assessment of Stroke and Transient ischaemic attack to prevent Early Recurrence (FASTER) 연구에 의하면 24시간 이내 급성 뇌경색 또는 일과성 허혈발작 환자에서 아스피린

단독투여군과 여기에 Clopidogrel을 병용 투여한 군을 비교하였을 때, 재발의 위험을 감소시키는 경향이 관찰되기는 하였으나 통계적인 의미는 없었고, 역시 출혈의 증가로 인해 병용 투여의 효과는 입증되지 못하였다(13). 비록 사망률 등에서 의미있는 차이를 보이지는 않았으나 증상이 있는 뇌출혈을 증가시키는 등의 부작용으로 인해 아스피린과 Clopidogrel의 병용 투여를 포함한 모든 항혈소판제의 복합요법은 아직까지 권고되지 않는다.

추가로 국내에 시판중인

약제로 아스피린과 유사하게 cyclooxygenase에 작용하는 Triflusal, Clopidogrel 유사한 thienopyridine으로 ADP와 작용해 혈소판 응집을 억제하는 Ticlopidine, phosphodiesterase inhibitor인 Cilostazol과 Dipyridamole, thromboxane A2 synthase inhibitor인 Ozagrel sodium 등이 있으나 이러한 약제들의 단독 및 병용 투여를 통한 급성 뇌경색에서의 효과에 대해서는 아직 그 근거가 빈약하다.

항응고제

항응고제 투여의 목적은 급성 뇌경색 환자에서 혈액응고 과정에서 발생하는 혈전 생성을 억제하고 혈전의 확산과 초기 색전의 재발을 막는 데 있다. 급성 뇌경색 환자를 치료하는데 있어 많은 의사들이 50년 이상 항응고제를 투여해 왔으나 이러한 광범위한 사용에도 불구하고 항응고제 사용의 효용성은 뇌졸중 치료와 관련하여 가장 논란이 많은 치료 중에 하나이다(14~16). Caplan은 이러한 혼란에 대하여

Table 2. Recent trials of emergent lower-molecular-weight heparin and danaparoid for acute ischemic stroke

Study	Medication	Injection method	Stroke mechanism	Delay	Endpoint	Results	Total number
FISS ²³	Fraxiparine (=Nadroparin)	SC	AIS	< 48hr	Death or dependency at 6 months	Fraxiparine favorable	308
TOAST ²⁶	Danaparoid	IV	AIS	< 24hr	GOS and MBI at 3 months	Negative (LAD subgroup: Danaparoid favorable)	1,281
FISS-bis ²⁴	Nadroparin	SC	AIS	< 24hr	Mortality, neurological impairment, BI, mRS at 6 months	Negative	767
HAEST ²⁹	Dalteparin	SC	AIS with atrial fibrillation	< 30hr	Recurrent stroke at 14 days	Negative	449
TAIST ³⁰	Tinzaparin	SC	AIS	< 48hr	mRS at 6 months	Negative	1,486
TOPAS ³¹	Certoparin	SC	AIS	< 12hr	BI at 3 months	Negative	404
FISS-tris ²⁵	Nadroparin	SC	LAD	< 48hr	BI at 6 months	Negative	353

FISS: the Fraxiparine in Ischemic Stroke, Study, TOAST: the Trials of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, TAIST: Tinzaparin in Acute Ischemic Stroke Trial, TOPAS: Therapy Of Patients with Acute Stroke, HAEST: Heparin in Acute Embolic Stroke Trial, GOS: Glasgow Outcome Scale, MBI: Modified Barthel Index, AIS: acute ischemic stroke, LAD: large artery atherosclerotic disease.

헤파린은 정맥혈전증과 폐색전을 예방하는 데 효과적이며 대동맥 폐색이나 심한 협착, 재발 위험이 높은 심장탈 색전증, dural sinus 및 뇌정맥 혈전증에만 우선적으로 적용하는 것이 타당하다고 하였으나 그와 관련해서도 아직까지 근거는 부족하다(17).

발생 2주 이내의 급성기에 항응고제가 투여된 환자에 대한 메타분석에서는 23,748명을 대상으로 24개의 무작위 연구가 포함되었으나 연구 방법 및 자료의 수준도 천차만별이었고, 사용된 항응고제도 미분획화 헤파린(unfractionated heparin), 저분자 헤파린(Low-Molecular-Weight Heparin LMWH), heparinoids, 경구용 항응고제, 직접 트롬빈 억제제(direct thrombin inhibitors) 등 매우 다양하였다(18). 22,776명을 대상으로 한 11개의 임상 연구에서 항응고제는 모든 종류의 사망을 감소시키는 데 의미가 없었다(교차비 1.05; 95% CI 0.98~1.12). 22,125명을 대상으로 한 8개의 연구에서 추적관찰기에 죽거나 장애가 남은 확률의 감소는

관찰되지 않았고(교차비 0.99; 95% CI 0.93~1.04), 비록 항응고제 치료가 뇌경색의 재발을 감소시키는 (교차비 0.76; 95% CI 0.65~0.88) 것으로 나타나긴 하였으나 증상이 있는 뇌출혈의 증가(교차비 2.55; 95% CI 1.95~3.33)와도 밀접한 관련이 있었다. 또한, 폐색전의 감소(교차비 0.60; 95% CI 0.44~0.81)가 나타났으나, 뇌의 출혈의 증가(교차비 2.99; 95% CI 2.24~3.99)를 역전시킬 정도로 효과적이지는 못했다.

1. 미분획화 헤파린

급성 뇌경색에서 헤파린을 적용한 대규모 임상시험이 IST에서 이루어졌다(7). 이 연구에서는 증상 발생 후 48시간 이내의 환자를 대상으로 중등량 또는 소량의 헤파린 투여군(12,500단위 또는 5,000단위 피하 주입, 1일 2회, 2주간 투여)과 미투여군으로 나누어 2주 후와 6개월 후에 사망, 뇌졸중 재발, 기능 예후, 출혈 합병증을 조사하였는데, 헤파

린의 유효성은 결국 입증되지 못하였다. 2주 짜에 헤파린 투여군에서 색전성 혈관 질환의 발생이 감소된 것으로 보고되었지만(3.8% vs. 2.9%), 상대적인 출혈의 증가를 보였다(0.4% vs. 1.2%). 결과적으로 IST에서는 헤파린의 피하 주사가 뇌졸중의 재발 위험은 감소시키지만 상대적으로 출혈의 증가로 인해 나쁜 결과를 유발하는 것으로 판명되었다. 또한, 심방세동이 있는 환자군을 대상으로 한 하위그룹 분석(subgroup analysis)에서도 헤파린의 효용성은 나타나지 않았다(19). 하지만 이 연구는 전체 환자의 1/3에서만 사전에 CT가 시행되었고, 헤파린 용량의 적절한 추적관찰이 되지 않았다는 지적이 있다.

2005년 급성 뇌경색 환자에서 헤파린의 효과에 대한 한 연구 결과가 발표되었는데, 3시간 이내 비열공성 뇌경색 환자들을 대상으로 activated partial thromboplastin time (aPTT)를 2~2.5배로 유지하면서 5일간 지속 정맥주사하였다. 20,418명의 환자를 대상으로 헤파린과 식염수를 무작위 배정 하였는데 증상이 있는 출혈 부작용이 헤파린군에서 유의하게 높았음에도(6.2% vs. 1.4%) 3개월 mRS 0~2를 치료 효과가 있는 것으로 판정한 결과 예후가 더 좋은 것으로 나타났다(38.9% vs. 28.6%; P=0.025). 이 연구는 당시 연구가 진행된 이탈리아에서 tissue plasminogen activator (tPA)가 승인을 받지 못한 사항이어서 가능하였으므로, 이 연구 결과를 우리나라에 적용하기는 힘들다. 역시 12시간 이내의 환자를 대상으로 aPTT를 추적관찰 하면서 헤파린을 정맥주사한 군과 아스피린 투여군을 비교하였던 the Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage (RAPID) 연구가 있었는데 예후와 재발, 출혈 변성, 사망률 등에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았으나 대상자 모집의 어려움으로 연구가 조기 종료되어 그 결과를 일반화하기는 어렵다(21).

추가적으로 혈전용해술과 헤파린의 병용투여와 관련하여 3시간 이내 tPA를 사용한 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) 연구에서 tPA 주입 후 24시간 이내 항응고제의 사용은 금지하고 있으나 이 부분에 대한 임상시험이나 메타 분석이 이루어진 적은 없다(22).

2. 저분자 헤파린과 heparinoid(LMWH and Heparinoid)

급성 뇌경색 환자에게 저분자 헤파린과 heparinoid의 효용에 대해서 여러 임상시험이 시도되었다(Table 2). The Fraxiparine in Ischemic Stroke Study (FISS)에서 Nadroparin이 발병 후 48시간 이내의 뇌경색 환자에게 유효하다는 보고가 있었는데 이후의 후속 연구(FISS-bis와 FISS-tris)에서는 그 유효성을 확인할 수 없었다(23~25). The Trials of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)에서는 발병 24시간 이내의 뇌경색을 대상으로 ORG 10172 (Danaparoid)를 7일간 정주한 결과 7일째에는 호전경과를 보였으나, 3개월째의 예후에서는 신경학적 증상 악화와 뇌졸중 재발을 억제하는 등의 효과가 없었고, 증상이 있는 뇌출혈의 증가로 인해 모집이 중단되었다(26). 다만 큰 동맥 죽상경화 질환(large artery atherosclerotic disease, LAD)에서 3개월 후의 예후가 양호한 사례가 의미있게 높아, 이 하위그룹(subgroup)에 유효할 가능성이 제기되었다(27). 그러나 저분자 헤파린, heparinoid의 메타분석 및 FISS-tris의 실패로 인해 이러한 유효성 역시 검증되지 못했다(25, 28). 그 외에 Tinzaparin, Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin 등에 대한 급성 뇌경색에서의 효용성을 알아보기 위한 임상시험이 있었으나 그 결과들 역시 모두 유효하지 않았다(29~32).

3. 경구용 항응고제

2008년 Cochrane Review에 포함된 급성 뇌경색에 경구용 항응고제를 사용한 두 연구에서는 모두 초기 수 일간 헤파린을 사용하였기 때문에 Warfarin의 독립적인 효과에 대한 평가는 불가능하다(18). 다만, 급성 심장탈 뇌경색에 관한 최근의 후향적 연구에서 아스피린을 단독으로 사용하는 군이 항응고제를 사용하는 환자보다 뇌졸중이 진행되는 경우가 훨씬 많았고, 아스피린과 더불어 Warfarin을 시작하는 경우보다 헤파린 또는 Enoxaparin에서 Warfarin으로 중개(bridge)하는 경우 출혈의 위험이 더 커지는 것으로 나타나 급성 심장탈 뇌경색에서 곧바로 Warfarin으로 항응고 치료를 시작하는 것에 대한 효과를 검증하는 것이 필요하겠다(33).

4. 직접 트롬빈 억제제

선택적 항트롬빈제인 Argatroban은 증상 발생 12시간 이내의 뇌경색 환자에게 사용시 출혈성 합병증은 증가하지 않았다는 보고가 있으나 치료의 유효성에 대해서는 아직까지 근거가 부족하다(34). 추가적으로 급성 뇌경색 환자에서 tPA 사용 후 재폐색을 막기 위한 시도로 Argatroban의 유효성을 보기 위한 임상시험이 현재 진행 중에 있다(35).

신경보호제

뇌혈류의 차단으로 인한 산소와 포도당의 공급 중단은 ATP고갈을 초래하며, 이후 신경세포가 손상된다. 그 기전으로 glutamate와 같은 흥분성 아미노산, 과도한 칼슘 이온의 유입, 단백분해효소(protease)의 활성화, 세포자멸사(apoptosis), 자유 유리기(free radical)의 손상, 염증반응, 막복구(membrane repair) 등의 가설이 주장되고 있다. 급성 뇌허혈과 재관류로 인한 세포 손상과 관련하여 뇌졸중 이후의 신경학적 손상을 억제하기 위해 여러 약제들이 개발되어 왔다. 하지만, 무수히 많은 동물실험의 효과에도 불구하고, 환자를 대상으로 한 무작위배정 대조군 임상시험에서 대부분의 약제는 유효성을 입증하지 못하였다(2).

칼슘 통로 길항제 중에서는 Nimodipine이 가장 많이 연구되었는데, 메타분석 결과 전반적으로 효과를 나타내지 못했다. 여러 NMDA 수용체 길항제들(antagonists), GABA 작용제들(agonists), Magnesium, 자유 유리기 제거제인 Tirilazad 등이 동물 실험에서 뇌보호효과가 입증되었으나 실제 임상 시험에서는 효과를 인정 받지 못하였다(2, 36, 37). 2005년 대규모 위약대조 임상시험에서 자유 유리기 제거제인 NXY-059의 뇌 보호 효과가 발표되었으나, 2007년 2차 임상시험 결과에서는 효과를 입증하는데 실패하였다(38, 39).

자유 유리기 억제제인 Ederavone의 경우 3개월째 mRS로 측정하였을 때 신경학적 호전에 효과가 있는 것으로 나타났다(40). 아직까지 후속연구가 없어 결과를 속단하기에는 이르다(40).

Citicoline은 세포막 안정제로 각각의 임상시험에서는 유효성이 일관되게 입증되지 않았으나, 메타 분석에 의하면

중등도 이상의 장애를 가진 급성 뇌경색 환자에 있어서 24시간 이내 투여했을 경우 유효성이 있는 것으로 분석되어 후속 연구를 통한 검증이 필요하다(41~44).

결론

뇌졸중 발생 기전을 막론하고 급성 뇌경색 환자의 치료에 있어 가장 중요한 항혈전 치료는 물론 혈전용해술이다. 하지만, 혈전용해술을 시행하지 못하는 대다수의 환자에서는 그 발생 기전을 정확히 따져 뇌졸중 기전에 따른 적절한 항혈전 치료를 하는 것이 매우 중요하다.

지금까지의 근거로는 혈전용해술을 받지 못하는 급성 뇌경색 환자에게 160 mg에서 300 mg의 아스피린을 투여하는 것보다 더 좋은 항혈전치료는 존재하지 않는다. 덧붙여 항응고제는 혈전 용해제보다는 출혈의 합병증이 적다고 보고되고 있으나 치료의 득실을 고려했을 때 항응고제 선택은 뇌졸중 급성기에는 신중하게 이루어져야 한다. 항응고제의 종류, 투입 시기 및 방법, 적정 용량, 치료의 지속기간 등 급성 뇌경색에서 항응고제 치료에 대해서 아직까지 의견이 확실히 정립되지 않은 상태이며 현재까지의 대규모 대조군 연구의 결과를 비추어 그 근거는 부족한 상태이다. 그러나 최근 기존에 개발된 항혈소판제 및 항응고제의 단독 혹은 복합 요법에 대해 추가적인 연구가 계속적으로 이루어지고 있으므로 앞으로의 추이를 잘 관찰하는 것이 좋겠다.

지금까지 개발된 여러 신경보호제들 역시 임상시험 결과 확실한 효과를 정립하지 못했다. 하지만 신경세포의 사멸은 여러 기전이 복합적으로 작용하고 있으며 어느 한 기전을 봉쇄하여도 다음 기전에 의한 손상이 발생한다는 점을 고려하면 신경세포 보호제의 복합적 사용의 필요성이 제기되고 있으며, 더 나아가 급성기 뇌경색 발생시 혈전용해제와 신경보호제를 함께 사용하였을 때의 효과에 대한 연구가 추가적으로 이루어지고 있다.

참고문헌

1. Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, Meschia JF, Heitzman D, Chaturvedi S, Johnston KC, Starkman S, Morgenstern LB,

- Wilterdink JL, Levine SR, Saver JL. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Neurology* 2002; 59: 13-22.
2. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38: 1655-1711.
 3. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
 4. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6S): 630S-669S.
 5. Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD000029.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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 behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000; 31: 1240-1249.
 9. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354: 1457-1463.
 10. Wardlaw JM. Overview of Cochrane thrombolysis meta-analysis. *Neurology* 2001; 57(S2): S69-76.
 11. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005; 36: 880-890.
 12. Adams HP Jr, Effron MB, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008; 39: 87-99.
 13. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 961-969.
 14. Adams HP, Jr. Emergent use of anticoagulation for treatment of patients with ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 856-861.
 15. Al-Sadat A, Sunbulli M, Chaturvedi S. Use of intravenous heparin by North American neurologists: do the data matter? *Stroke* 2002; 33: 1574-1577.
 16. Donnan GA, Davis SM. Heparin in stroke: not for most, but the controversy lingers. *Stroke* 2003; 34: 232-233.
 17. Caplan LR. Resolved: Heparin may be useful in selected patients with brain ischemia. *Stroke* 2003; 34: 230-231.
 18. Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD000024.
 19. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001; 32: 2333-2337.
 20. Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke* 2005; 36: 2415-2420.
 21. Chamorro A, Busse O, Obach V, Toni D, Sandercock P, Reverter JC, Cervera A, Torres F, Davalos A. The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke—final results from the writing committee. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 402-404.
 22. 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.
 23. Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1588-1593.
 24. Chamorro A. Heparin in acute ischemic stroke: the case for a new clinical trial. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9(S3): 16-23.

25. Wong KS, Chen C, Ng PW, Tsoi TH, Li HL, Fong WC, Yeung J, Wong CK, Yip KK, Gao H, Wong HB. Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 407-413
26. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998; 279: 1265-1272.
27. Adams HP Jr, Bendixen BH, Leira E, Chang KC, Davis PH, Woolson RF, Clarke WR, Hansen MD. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53: 122-125.
28. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007; 38: 423-430.
29. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. *Heparin in Acute Embolic Stroke Trial*. *Lancet* 2000; 355: 1205-1210.
30. Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, Marttila R, Olsson J, O'Neill D, Orgogozo J, Ringelstein B, van der Sande J, Turpie AG. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 702-710.
31. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Landgraf H, Hennerici M, Welzel D, Grave M, Brom J, Weidinger G. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. *Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators*. *Stroke* 2001; 32: 22-29.
32. Woessner R, Grauer M, Bianchi O, Mueller M, Moersdorf S, Berlit P, Goertler M, Grottemeyer KH, Sliwka U, Stoll M, Treib J. Treatment with anticoagulants in cerebral events (TRACE). *Thromb Haemost* 2004; 91: 690-693.
33. Hallevi H, Albright KC, Martin-Schild S, Barreto AD, Savitz SI, Escobar MA, Gonzales NR, Noser EA, Illloh K, Grotta JC. Anticoagulation after cardioembolic stroke: to bridge or not to bridge? *Arch Neurol* 2008; 65: 1169-1173.
34. LaMonte MP, Nash ML, Wang DZ, Woolfenden AR, Schultz J, Hursting MJ, Brown PM. Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): a randomized, placebo-controlled safety study. *Stroke* 2004; 35: 1677-1682.
35. Sugg RM, Pary JK, Uchino K, Baraniuk S, Shaltoni HM, Gonzales NR, Mikulik R, Garami Z, Shaw SG, Matherne DE, Moyer LA, Alexandrov AV, Grotta JC. Argatroban tPA stroke study: study design and results in the first treated cohort. *Arch Neurol* 2006; 63: 1057-1062.
36. Wahlgren NG, Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies--the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17(S1): 153-166.
37. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology* 2008; 55: 363-389.
38. Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Grotta J, Lyden P, Shuaib A, Hardemark HG, Wasiewski WW. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2006; 354: 588-600.
39. Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007; 357: 562-571.
40. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 222-229.
41. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Citicoline Stroke Study Group*. *Neurology* 1997; 49: 671-678.
42. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001; 57: 1595-1602.
43. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 2592-2597.
44. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002; 33: 2850-2857.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 급성기 뇌경색 치료에서 주요한 치료인 항혈전제의 효과 및 위험에 대한 최근까지의 연구동향을 근거 중심으로 잘 정리하였다. 다양한 치료적 시도에도 불구하고 현재까지는 일부 혈전용해술의 대상이 되는 환자들을 제외하면 아스피린을 중심으로 하는 항혈소판제 치료가 근간을 이룬다고 하겠다. 특히 헤파린 및 와파린의 사용과 관련하여서는 위험대비 효과의 근거가 부족하므로 치료에 주의를 요할 필요가 있다. 이에 대해 필자들은 비교적 객관적이고 근거중심의 논지를 견지하고 있다.

[정리: 편집위원회]