

허혈성 뇌졸중에서의 항혈전 치료

영남대학교 의과대학 신경과학교실 · 계명대학교 의과대학 신경과학교실*
하정상 · 이 준*

Antithrombotic Therapy for Ischemic Stroke

Jung Sang Hah, Jun Lee*

*Department of Neurology, College of Medicine,
Yeungnam University and Keimyung University*, Daegu, Korea*

—Abstract—

Ischemic stroke is among the principal causes of death and disability in the elderly. Although control of blood pressure, decreased cigarette smoking, and modified dietary habits are among important reasons for stroke decline, the use of antithrombotic therapy, rigorously prescribed. Several antiplatelet agents are approved to reduce the risk of recurrent stroke. Aspirin is the best-studied and most widely used antiplatelet agent for stroke prevention; it provides approximately 15% to 25% relatively risk reduction for secondary prevention of stroke or the major vascular death. Combining 2 antiplatelet agents with different mechanism of action was demonstrated to provide a substantial increase in efficacy in several studies. Anticoagulation should be considered first with potential cardiac sources of embolism. Heparin reduces development of erythrocyte-fibrin thrombi that form in regions of vascular stasis especially within the heart, in severely stenosed arteries sometimes engrafted on white thrombi, in acute arterial occlusion. Heparin should not be indiscriminately given to all acute brain ischemia patients, but may contribute to treatment of large artery occlusion and severe stenosis, cardiogenic embolism with a high acute recurrence risk, and dural sinus and cerebral venous thrombosis.

Key Words: Aspirin, Heparin, Anticoagulants

책임저자 : 하정상, 대구시 남구 대명동 317-1, 영남대학교 의과대학 신경과학교실 TEL.(053) 620-3681 FAX.(053) 627-1688
E-mail : jshah@med.yu.ac.kr

1. 서론

허혈성 뇌졸중은 노년에서의 사망과 장애를 야기하는 중요한 원인이 된다. 따라서 경제적인 문제뿐만 아니라 부차적인 다른 문제들을 동반하게 된다. 허혈성 뇌졸중이나 일과성 허혈발작(transient ischemic attack, TIA)을 가진 환자들에서 뇌혈관 질환이 생길 가능성이 높다. 혈압의 조절, 금연, 식습관의 변화 등 적절한 위험인자의 조절이 뇌졸중의 발생을 감소시키는데 기여하였지만, 여전히 이들 환자들에게는 항혈전 치료제(antithrombotic therapy)의 사용이 널리 이용되고 있고 사용방법과 대상자가 엄격한 기준에 따라 적용되고 있다. 뇌졸중의 발생을 막고자 많은 연구들이 이루어지고 있고, 많은 시도와 분석들이 항혈전 치료제를 대상으로 이루어지고 있다.

항혈전 치료제에는 warfarin, heparin 등의 항혈액 응고제(anticoagulant)와 aspirin, ticlopidine, clopidogrel 같은 항혈소판 제제(antiplatelet agent), GP IIb/IIIa 길항제 등이 있다. 대표적인 항혈액 응고제인 heparin은 널리 이용되고 있지만 그 효과와 안정성에서 여전히 논란을 주고 있으며 어떤 경우에는 만족스러운 결과를 주지 못하고 있다. 급성 뇌경색 환자에서의 혈전용해제 치료(thrombolytic therapy)는 최근 많은 발전을 이루고 있고, 실제 임상에서 도움을 주고 있지만, 부작용과 효과에 대한 논란으로 인하여 엄격한 기준 하에 적용되고 있다.

뇌졸중 환자의 치료에 대한 논의를 하기 전에 먼저 뇌혈관 질환과 심장혈관 질환은 차이를 보일 수 있다는 점이 고려되어야 한다. 즉, 뇌졸중은 혈관의 대표적 병리 소견이 죽종(atheroma) 외에도 색전(embolism), 소혈관질

환(small artery disease), 혈관경축(vasospasm), 박리(dissection) 등의 다양한 형태를 보인다. 또, 재관류(reperfusion)로 인한 뇌부종이나 출혈의 증가가 야기 될 수 있다. 실제 뇌혈관 질환 환자에서 사용되는 항혈전제제의 용량은 뇌출혈의 위험성이 고려되어야 하므로 심혈관 질환에서 사용되는 용량과는 차이를 보일 수 있다. 따라서 이런 차이가 심장혈관 질환에서 효과적으로 알려진 몇몇 약제가 실제 뇌경색 환자의 치료에서는 다른 경우를 보이거나 그 반대의 경우가 생길 수 있는 것이다.

저자들은 대표적인 항혈전 치료제에 대하여 언급하고 이들에 대한 이미 잘 알려진 흥미 있는 보고들을 인용하여 실제로 환자들의 치료에 이들 약제를 적용함으로써 효과적인 뇌경색의 치료에 도움을 주고자 한다.

2. 항혈소판 제제(Antiplatelet Drugs)

혈소판 억제제의 사용은 혈소판이 혈전의 형성에 중요한 역할을 하게 된다는 생화학적 연구에서 출발하게 되었다. 항혈소판 제제의 임상에서의 연구는 주로 acetylsalicylic acid(이하 ASA로 약함, aspirin)와 ticlopidine, dipyridamole (DP), clopidogrel에 주로 초점을 맞추고 있다. Aspirin의 항혈전 효과는 cyclooxygenase를 억제하여 thromboxane A₂의 생성을 억제함으로써 혈소판의 응집을 막고 thrombin과 같은 다양한 자극에 의한 혈관의 수축을 막는데 있다. Dipyridamole은 혈소판의 phosphodiesterase를 억제하고 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)를 증가시켜서 혈관 확장과 혈소판 응집 억제, thromboxan A₂의 억제가 이루어지게 된다. Ticlopidine과 clopidogrel은 혈소판 표면

에 있는 adenosine diphosphate(ADP) 의존성 glycoprotein IIb/IIIa 복합체의 활성화에 영향을 미쳐서 혈소판의 섬유소원에 대한 adenosine diphosphate(ADP) 의존성 결합을 선택적으로 억제한다.

1) Aspirin

Aspirin은 뇌졸중의 예방을 위해 가장 널리 연구되어진 대표적인 약제이다. Aspirin은 뇌졸중의 일차적 예방을 위해 적용되었을 때 이미 여러 보고에서 언급되었듯이 오히려 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있다. 하지만 허혈성 뇌졸중의 이차적 예방에서는 그 효과가 인정되었다. Antithrombotic Trialist's Collaboration에서는 meta-analysis를 통해서 이전에 뇌졸중이나 일과성 허혈 발작을 가진 환자에서 항혈소판제제의 사용 시에 비사망성 뇌졸중, 비사망성 심근경색증, 혈관성 사망의 위험이 22% 감소된다고 보고되었다(1). Aspirin은 가격이 싸다는 장점이 있지만, 그 효과는 비교적 적은 정도로 알려져 있다. Aspirin과 위약 대조군을 비교한 10개의 대표적인 연구 중 오직 세가지 연구, 즉 UK-TIA study, Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT), European Stroke Prevention Study 2 (ESPS)가 aspirin의 효과에 대한 의문에 적절한 답을 줄 수 있었다. 이들 연구에서는 aspirin이 뇌졸중, 심근경색, 혈관성 사망을 모두 고려한 결과에서 상대 위험률 13%의 감소를 보였고, 절대 감소률을 비교하면 3%라고 보고했다. 이런 불만족스러운 결과가 결국 다른 종류의 약제인 ticlopidine 및 clopidogrel의 발달이 있도록 한 것이다. 하지만, 어떤 용량의 aspirin을 투약하는 것이 적절한지는 여전히 명확하지 않다. 즉, 일과성 허혈이나 비

장애 뇌졸중(non disabling stroke)을 가진 환자들에서 low(<100 mg/일), medium(300 to 325 mg/일), high(>900 mg/일) dose의 aspirin을 각각 투여하였을 때 이들 각각의 용량에서의 상대적인 효과(relative efficacy)에 대한 논쟁은 계속되고 있다. UK-TIA trial, Dutch TIA trial, Algra 등(2)에 의한 meta-analysis에서 각각의 용량에서의 상대위험도 감소가 의미 있는 차이를 보이지 않는다는 결과가 보고되었다. 이후로도 허혈성 뇌졸중 환자에서 이차적 예방을 위해 30 mg에서 1500 mg 사이의 용량으로 aspirin을 투약했을 때 용량에 따라서 그 효과가 의미 있는 차이를 보이지는 않았다. 하지만, 이와는 다른 주장을 하는 연구도 있다. Barnette를 위주로 한 북미의 신경과 의사들 중에는 이러한 추세에 반발하여 뇌졸중의 경우에 한해서는 650 mg에서 1300 mg의 high dose가 적절하다는 의견을 제시하고 있다(3). 이들의 대표적인 주장을 보면 다음과 같다. Low dose의 근거로 주로 인용되는 meta-analysis는 다양한 환자군을 하나로 묶어서 보기 때문에 직접적인 비교가 불가능하고 실제 여기에 인용된 대부분의 임상 연구는 심혈관질환에 관한 내용이 더 많다는 것이다. NASCET(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)에서는 perioperative stroke risk를 측정 한 경과 325 mg 이하를 복용한 군이 650 mg을 복용한 군보다 5배정도 risk가 높았다. 이는 수술 후의 손상 받은 혈관내벽처럼 highly thrombogenic한 표면에서는 high dose가 더 효과 있다는 것을 증명한다는 것 등이다.

또, 최근의 Albert(Albert, 2003)에 의한 흥미로운 보고에서는 aspirin 소량 요법에 대한 의문이 제기 되었다(4). 이 연구에서는 저용량

aspirin 코팅정을 혈액 응고 방지 목적으로 복용한 250명을 대상으로 조사한 결과 혈액 응고 감소 효과를 보지 못했다고 보고하였다. 저용량 코팅 aspirin 투여 환자의 50% 이상이 정상 혈소판 기능을 보이고 있었으며 이는 저용량 aspirin은 항혈전 효과가 낮다는 것을 입증한 것이라고 주장하였다. 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 aspirin을 적용한 대표적인 연구에는 CAST(5), IST(6), MAST(7)가 있다. 이들 연구 결과를 종합하면, 증상 발생 후 48시간 이내의 급성기에 aspirin을 투여한 군에서 허혈성 뇌졸중의 재발이나 사망, 비사망적인 뇌졸중의 발생이 의미 있는 감소를 보였다.

2) Ticlopidine과 Clopidogrel

Ticlopidine에 대한 연구 중 Ticlopidine-Aspirin Stroke Study(TASS)와 Canadian-American Ticlopidine Study(CATS)연구가 두 개의 큰 북미지역 연구이다. TASS 연구에서 이전에 TIA 나 경한 뇌졸중을 가진 3,069명을 대상으로 하여 ticlopidine(250 mg 일일 이회)과 aspirin(650 mg 일일 이회)을 비교하여 3.3년간 추적하였고 비사망성 뇌졸중이나 사망이 12%의 상대위험도 감소를 보였다(8). CAST (ticlopidine 250mg 일일 이회) 연구는 randomized, double blind, place-controlled study로서 뇌졸중을 가진 1,072명을 대상으로 2년간 추적되었고 combined endpoint(nonfatal stroke, nonfatal myocardial infarction, and vascular death)에서 23.3%의 상대 위험도 감소를 보였다(9). 하지만, 첫 3개월 내에 발생할 수 있는 중성구감소증과 치명적일 수 있는 thrombotic thrombocytopenic purpura(TTP)의 보고가 있으므로 초기 사용 시 매 2주 간격으로 정기적

인 혈구 수치의 측정이 필요하다. 이런 부작용은 약을 중단함으로써 회복될 수 있는 것으로 알려져 있다.

새로운 thienopyridine 유도체인 clopidogrel은 최근 주목을 받고 있으며 여러 연구에서 적용되고 있다. CAPRIE 연구(10)에서 clopidogrel 75 mg/일과 aspirin 325 mg/일을 비교했을 때 3년간에 걸쳐서 clopidogrel을 사용한 군에서 허혈성 뇌졸중, 심근경색, 말초혈관질환의 빈도에서 8.7%의 상대위험도의 감소를 보고했다. 소그룹 분석에서 뇌졸중의 위험도가 7.3% 감소를 보였다. TASS나 CATS와 비교 시 clopidogrel 사용한 군에서는 중성구감소증 발생 위험이 증가되지 않았다.

Ticlopidine이나 clopidogrel과 같은 thienopyridine과 aspirin을 비교한 대표적인 4가지 trial을 분석해 보았을 때 thienopyridine은 aspirin보다 뇌졸중, 혈관성 사망, 심근경색의 발생을 1,000명당 11명에서 감소시킬 수 있으며, 뇌졸중의 경우는 7명에서 더 효과를 보였다. 즉, thienopyridine은 고 위험 환자에서 심각한 혈관질환의 발생을 예방하는데 aspirin보다 더 효과적이었다. 부작용을 고려 시 clopidogrel이 ticlopidine보다 안정적인 것으로 알려져 있으나 가격이 비싸다는 단점을 갖고 있다. 관상동맥 스텐트 시술 후 clopidogrel/aspirin을 조합하여 사용한 군과 ticlopidine/aspirin을 조합하여 사용한 군을 30일간 관찰하여 심혈관성 사망을 비교한 연구에서 ticlopidine이 사용된 군이 clopidogrel를 사용한 군보다 심혈관성 사망 위험을 63% 감소시켰다고 보고되었다(11). 이러한 차이의 원인 중 한 가지는 ticlopidine에서는 보고되지 않은 clopidogrel과 statin 약제의 상호작용에 의한 것으로 추정된다. 이는

clopidogrel을 atorvastatin과 병용 시 혈소판 응집 억제능력이 감소된다는 보고에서 기인된다(12).

3) 항혈소판 제제 병합요법

항혈소판 제제간의 병합요법을 비교한 대표적인 연구가 ESPS-2(13)이다. 이전에 TIA (23.7%)나 허혈성 뇌졸중(76.3%)을 가진 6,602명을 대상으로 2년간 dipyridamole 400 mg/ aspirin 50 mg 병용 시 37%의 상대위험도 감소를 보였고, aspirin 단독에서는 18%, dipyridamole 단독에서는 16%의 상대위험도 감소를 보였다. Dipyridamole/aspirin 제제는 뇌졸중의 발생에서는 25%의 odds ratio 감소를 보였다. 결과적으로 aspirin 단독보다는 dipyridamole과 aspirin의 병용이 더 효과적이라는 것이 관찰되었다. 흥미 있는 점은 이 연구에서 심근 경색이나 혈관성 사망에서는 이런 결과를 보여주지 못했다. 또, 낮은 용량의 aspirin은 심한 부작용을 거의 보이지 않았다. 두 군 모두에서 출혈은 2~3배 증가되었고, 출혈이 연구 중단의 주된 이유가 되었다. 두통이 dipyridamole을 사용한 군에서 8%로 더 많았고 위약군(placebo)에서는 0.3%를 보였다. 하지만 이런 보고는 통상적으로 사용하는 aspirin보다 낮은 용량의 aspirin이 사용되었다는 지적을 받고 있다. 급성 관상동맥 증후군(unstable angina 및 non Q myocardial infarction)을 보인 환자를 대상으로 한 aspirin과 clopidogrel을 같이 사용한 경우 aspirin 단독 제제와 비교한 CURE 연구에서 aspirin/clopidogrel 제제가 혈관질환 발생의 상대위험도를 20% 감소 시켰다. 하지만 상대적으로 38%의 출혈성 소인이 보고되었다. 실제적으로 출혈을 고려 시에는 8%의 상대위

험도 감소를 보였으나, 뇌졸중의 발생이 너무 적어서(clopidogrel 75, aspirin 87) 이를 뇌졸중의 이차적 예방에 적용하기에는 한계가 있다. 두 가지 항 혈소판 제제를 같이 사용하는 것이 항 혈소판 제제 사용 시 우선적으로 적용되어야 하는지는 아직 논란이 있다. 여전히 많은 신경과 의사들은 aspirin을 먼저 투약하고 있으며, 복용 중에도 뇌졸중이 발생한 경우에는 두 가지 항 혈소판 제제를 같이 사용하게 된다. ESPS 연구 외에는 아직까지 병용요법을 적용한 연구가 부족하며 CAPRIE 연구나 CURE 연구(14)에서도 만족스러운 결과를 제시하지 못하고 있다. 뇌졸중 환자를 대상으로 한 병용요법에 대한 연구가 진행되고 있으며 관심을 받고 있는 대표적인 연구가 MATCH(management of atherothrombosis with clopidogrel in high risk patients with recent transient ischemic attack of ischemic stroke; aspirin 75 mg/일과 clopidogrel / 위약과 clopidogrel) 연구와 ESPRIT(mild anticoagulation, acetylsalicylic acid와 dipyridamole, 혹은 동맥기원 후 대뇌허혈 후 acetylsalicylic acid 단독요법; 경구 항응고제/ ASA 30-325 mg 혹은 ASA와 dipyridamole/ASA) 연구가 여기에 해당되며 이들 연구의 결과가 논란의 해결에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

3. 항혈액 응고제(anticoagulation) 치료

1) 심인성 색전(cardioembolism)으로 인한

허혈성 뇌졸중

다양한 뇌병변들이 심혈관의 장애로 발생할 수 있다. 항 혈액 응고제는 허혈성 뇌졸중의 치료에 많은 역할을 기대할 수 있다. 심인성 뇌

Table 1. Cardioembolic sources

Major Risk	Minor or Uncertain Risk
Atrial fibrillation	Mitral valve prolapse
Mitral stenosis	Mitral annular calcification
Prosthetic mechanical valves	PFO(patent foramen ovale)
Recent MI(myocardial infarction)	Atrial septal aneurysm
Left ventricular thrombus	Calcific aortic stenosis
Atrial myxoma	Mitral valve strands
Infective endocarditis	
Dilated cardiomyopathy	
Marantic endocarditis	

경색 환자에서 warfarin의 효과는 이미 알려져 있다. 대표적인 심인성 색전증(cardioembolism)의 원인에는 심방세동(atrial fibrillation), 승모판 협착증(mitral stenosis), prosthetic mechanical valve, 최근의 심근경색(myocardial infarction), left ventricle thrombus, 심방 점액종(atrial myxoma), infective endocarditis 등이 있다(표 1). 또, 실제 뇌경색의 원인을 정확히 알 수 없는 경우가 전체 뇌경색의 30에서 40% 정도에 해당되므로 이런 경우에 심인성 색전증의 가능성을 고려해야 한다.

심방세동은 대표적인 뇌경색의 원인으로 알려져 있으며 보고마다 차이가 있지만, 전체 뇌

경색의 16에서 25%정도 동반되는 것으로 알려져 있고 large supratentorial infarction에서 더 연관성이 높다고 알려져 있다. 심방세동은 나이가 들수록 뇌졸중의 위험성을 증가시키게 된다. 항 혈액응고제가 심방 세동을 가진 환자의 뇌경색 예방에 효과적인 것을 알려져 있으며, 대조군과 비교 시에 65%의 상대위험도 감소가 보고되고 있다(15). Non valvular atrial fibrillation (NVAF)는 무증상 뇌경색(silent cerebral infarction)의 독립된 위험인자이다. NVAF를 가진 환자의 26%정도가 CT에서 무증상 뇌경색을 나타내었다. NVAF에서 warfarin을 적용하는 방법에 대해서 여러 연구가 있지만 Fisher가

Table 2. Risk stratification for patients with atrial fibrillation

Risk factor*	Recommended therapy
Any high risk factor or >1 moderate risk factor	Warfarin(INR 2.5; 2.0-3.0)
One moderate risk factor	Aspirin 80-325mg or Warfarin
No high risk factor and no moderate risk factors	Aspirin 80-325mg

*high risk factors: prior TIA, systemic embolus or stroke; hypertension; poor left ventricle dysfunction; age>75

moderate risk factors: age 65-75; diabetes; coronary artery disease

제시한 방법을 표 2에 인용하였다(16). 돌출된 죽종이 있고 이런 죽종의 고정이 안정되지 못한 상태인 경우에도 색전을 유발할 가능성이 매우 높다. 따라서 대동맥 죽종을 가진 환자에서 실제적으로 항 혈액 응고제의 적용이 고려될 수 있다. SPAF II(Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II) 연구에서는 심인성 색전증과 원인이 명확하지 않은 환자에서 warfarin이 뇌경색의 예방에 효과적이었으나 비심인성 색전증 뇌경색에서는 의미 있는 효과를 보여주지 못했다(17). Aspirin은 심방세동을 갖고 있고 뇌경색의 위험이 낮은 환자(young patients and lone atrial fibrillation)에서 warfarin을 대신해서 사용될 수 있다. EAFT(European Atrial Fibrillation Trial)에서는 항 혈액응고제의 적절한 용량에 대해서 INR을 2.0에서 3.9사이로 유지할 것을 제안했다. 과다한 용량의 항 혈액 응고제 사용과 조절되지 않는 고혈압, 고령은 뇌경색 영역 내에서 혈종 형성의 원인이 될 수 있다(18).

2) 급성 허혈성 뇌졸중 치료에서 항응고 요법

혈전용해술(thrombolysis)에 비해서 항혈액 응고제는 혈전을 녹일 수 없다. 따라서 급성 뇌경색 환자에서 항혈액응고제를 투여하는 근거는 혈액응고과정에서 발생하는 혈전생성을 억제하고 혈전의 확산과 초기 색전의 재발을 막는데 있다. Heparin은 주로 심부정맥이나 심실 기능 부전을 가진 뇌졸중의 재발을 막는데 주로 적용된다. 하지만 'stroke in evolution'이나 경동맥 폐쇄의 예방에 적용하는 것은 여전히 논란이 있다. CT는 항혈액 응고제 사용 전 출혈을 확인하기 위해서 이용되며 일반적으로는 출혈의 발생 시에는 heparin 사용이 중단된

다. 적절한 항혈액응고 효과를 위해서 activated partial thromboplastin time(aPTT)을 1.5에서 2배 정도로 유지해야 하며 혈소판감소증을 피하기 위해 10일 이상 유지하는 것은 주의해야 한다.

급성 뇌경색 환자에서 heparin을 적용한 대표적 연구가 IST(International Stroke Trial) 연구에서 이루어졌다(19). 이 연구에서는 증상 발현 후 48시간 내의 환자를 대상으로 일일 이회의 heparin 피하주사요법(5,000 혹은 12,500 unit)을 적용하였으며, aspirin(300 mg/일)과 비교하였고, 14일째와 6개월째에 결과를 확인하였다. 14일째와 6개월째의 사망률에서는 차이가 없었다(14일; heparin 치료 수혜자의 9%와 heparin 치료 안 받은 환자의 9.3%, 6개월; 양군에서 62.9%). 14일째에 heparin을 사용한 군에서 색전성 혈관질환의 발생이 감소(3.8%에서 2.9%)된 것으로 보고되었지만, 상대적인 출혈의 증가(0.4%에서 1.2%)를 보였다. 고용량의 heparin이 적용된 군에서 출혈성 변형(hemorrhagic transformation), 전신적인 출혈, 사망이 14일째 증가되었다. 저용량의 heparin을 적용한 군에서는 초기 사망과 비사망성 뇌졸중이 감소되었다. 결과적으로 IST에서는 heparin 피하주사가 뇌졸중의 재발 위험은 감소시키지만 그런 이점이 상대적으로 출혈의 증가에 의해 나쁜 결과를 유발하게 된다는 것이다. 하지만 이 연구는 중요한 문제점을 갖고 있다. 그것은 이 연구에서 대상 환자의 1/3만이 사전에 CT가 실시되었고, heparin 용량의 적절한 추적(monitoring)이 되지 않고 진행되었다. 또, 심인성 색전증의 가능성을 가진 환자들처럼 heparin 치료에 효과를 볼 수 있는 환자들이 항상 포함 된 것은 아니었다. 즉, 전체 환자 중 14%만이

심방세동을 갖고 있었으므로 실제 인구 보다 적은 비중을 차지하게 되었다.

저분자량(low molecular weight)의 danaparoid를 급성 뇌경색 환자에게 적용한 연구에서는 초기 3개월째에는 의미 있는 차이를 보이지 않았지만, 처음 7일간의 결과에서 유효한 효과를 보였다. 소그룹 분석에서는 대혈관 죽상경화(atherosclerosis)를 보인 경우에서는 3개월째에도 유효한 효과를 보여주었다(20). 하지만, 진행성 뇌졸중, 7일째의 사망률, 뇌졸중의 재발률, 전신 색전증의 발생에서는 차이를 보이지 않았고, 10일 이내의 주요한 출혈은 더 많은 빈도를 보여주었다.

3) 반복적인 허혈성 뇌졸중의 예방을 위한 warfarin과 aspirin의 효과 비교

WARSS(Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study)은 double blind, randomized, multicenter trial로서 2,206명을 대상으로 30일 이내의 허혈성 뇌졸중을 가진 환자 중 심인성 색전증이 의심되거나 심한 혈관 협착을 가진 경우를 제외한 연구이며, 결과에서는 warfarin을 사용한 군(INR 1.4-2.8)과 aspirin(325 mg/일) 사용한 군에서 뇌졸중의 재발과 사망을 비교하였을 때 차이를 보이지 않았다(21). 하지만, 이 연구는 적절한 warfarin 혈중농도가 이루어지지 않았다는 비판을 받고 있다. 급성 관상동맥 환자를 대상으로 하여 warfarin을 적용한 ASPECT-2 (Antithrombotic in the Secondary Prevention Events in Coronary Thrombosis-2)에서는 warfarin (INR 3-4)을 사용한 군이나 warfarin (INR 2-2.5)과 aspirin(80 mg/일)을 같이 사용한 군이 aspirin 단독 사용한 군보다 심근경색, 뇌졸중, 사망의 예방에 더 효과적이었다(22).

여기에서 우리는 과연 혈액응고제가 항혈소판제를 대신하여 noncardioembolic 뇌경색 환자의 치료에 적용될 수 있을지 여전히 의문을 갖게 된다. 이런 의문에 도움을 줄 수 있는 연구가 진행되고 있다. WASID(Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease) trial은 혈관 조영술에서 확인된 대뇌 혈관 협착(intracranial stenosis)과 연관된 TIA나 경한 뇌경색을 가진 환자들에서 warfarin(목표 INR 2.5)과 aspirin(650 mg 일일 이회)을 double-blind design으로 비교하려는 연구이다(23).

4) 뇌허혈동반환자에서 heparin의 효능

선행 연구에서 결국 heparin이 허혈성 뇌졸중에 도움이 되는지 그렇지 못한지 여전히 혼란을 초래한다. Caplan(24)은 이런 혼란에 대하여 합리적인 의견을 제시했다. 그의 제안을 요약하면 heparin은 모든 허혈성 뇌졸중 환자에게 일반적으로 적용되어지는 것은 타당하지 못하며, 이론적으로 혈전의 진행과 형성, 색전의 예방에 도움을 줄 수 있으므로, 대동맥 폐색(occlusion) 및 심한 협착증(stenosis), 급성 재발의 위험이 높은 심인성 색전증, dural sinus 및 대뇌정맥 혈전증에 적용하는 것은 타당하다는 것이다.

4. Abciximab

혈전의 형성을 막는데 효과적이지만, 실제적으로 항혈소판 제제의 사용은 제한적이고 여전히 심각한 혈전의 형성이 발생하고 있다. GP IIb/IIIa는 모든 혈소판 응집의 최종 단계로 알려져 있고, 섬유소 같은 응집성 단백질이 GPIIb/IIIa에 부착되는 것이 혈소판의 응집을 야기한다

다. Abciximab을 aspirin, heparin과 조합해서 사용할 때 경피적 관상동맥 중재술을 실시한 환자에서 허혈의 예방에 효과가 알려졌다(25).

Abciximab은 혈소판 GP IIb/IIIa 수용체를 선택적으로 차단함으로써 혈소판의 응집을 억제한다. 뇌졸중 발생 후 24시간 이내에 투여되었을 때 3개월째의 결과가 호의적인 반응을 보여주었다는 연구가 있었다(26). 이 연구에서는 허혈성 뇌졸중 후 24시간 내의 환자를 대상으로 하여 대조군과 비교하였으며, abciximab을 사용한 54명 중 4명에서 뇌출혈이 있었고, 대조군에서는 1명에서 뇌출혈이 있었다. 3개월째의 결과를 비교하였을 때 사용군에서 Barthel index(≥ 95)와 modified Rankin Scale(≤ 1)의 유효한 경향을 보였다. 허혈성 뇌졸중 발생 6시간 내에 abciximab을 투여한 흥미로운 보고가 있었다. 이 연구에서는 0.25 mg/kg bolus로 주입한 후 0.125 mg/kg/min을 12시간 동안 지속적으로 주입하였다. 환자의 23.5%가 modified Rankin Scale 0을 보였고, 대조군에서는 13.5%가 이런 결과를 보였다. 결과적으로 48.5%가 modified Rankin Scale에서 0, 1의 우수한 결과를 보였으며, 이때 대조군의 경우에는 40%에서만 이런 결과를 보여주었다고 보고되었다(27). Abciximab 군에서 9%, 대조군에서는 12.5%가 사망하였으므로 tissue plasminogen의 3 hour window 이후에도 사용될 수 있는 가능성을 제시하였다. 현재 Abciximab을 적용하는 몇몇 연구가 진행되고 있고 특히 혈전용해술에 적용되는 연구가 또한 진행되고 있으며, 대표적인 연구는 Morris 등(28)에 의해 이루어지고 있는 abciximab과 tissue plasminogen activator (0.45 mg/kg, 0.60mg/kg 및 0.75mg/kg)을 조합해서 사용하는 연구로 뇌출혈의 발생과

NIHSS, modified Rankin Scale, Barthel index 등을 비교하는 연구가 있다. 그 결과는 기존의 혈전용해술의 제한을 극복할 수 있는 새로운 연구가 될 수 있을 것이므로 주목을 받고 있다.

5. 결 론

뇌졸중 환자의 관리 측면에서 항혈전 치료제의 사용은 그 효과와 부작용에 대한 연구가 지속적으로 진행되고 있다. 뇌졸중의 재발을 감소시키기 위하여서는 고혈압, 당뇨, 흡연, 심장 질환 등의 위험인자를 조절하는 것 이외에도 항혈전 치료제의 선택적인 적용은 필수적이다. Aspirin, clopidogrel, ticlopidine 등의 항혈소판 제제는 허혈성 뇌졸중의 이차적 예방에 효과가 입증되었으며, 심인성 색전성 뇌경색의 예방을 위해서 항혈액 응고제의 사용이 여전히 추천되고 있다. 그러나 어떤 항혈소판 제제를 뇌경색의 이차적 예방에서 우선적으로 사용되어야 하는지, 두 가지 항 혈소판 제제를 처음부터 같이 사용해야 하는지, 비심인성 색전증에 의한 대뇌경색에서 warfarin을 사용하는 것이 항혈소판 제제의 적용보다 우선되어야 하는지, 각 약제간의 비교에서는 어떤 차이가 있는지 등은 아직도 여전히 많은 의문을 제시하고 있다. 결국 현재 진행 중이거나 앞으로 진행될 연구와 새로이 개발, 적용되는 약물들의 고찰을 통해서 우리는 경험과 지식을 습득하게 되고 상기에 제시된 여러 가지 의문점들에 대한 해답을 찾아가게 될 것이다.

참 고 문 헌

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Colla-

- borative overview of randomized trials of antiplatelet treatment: Part1: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308: 81-106, 1994.
- Algra A, Van Gijn J: Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60: 197-199, 1996.
 - Barnett HJM, Kaste M, Meldrum BA, Eliasziw M: Aspirin dose in stroke prevention—Beautiful hypotheses slain by ugly facts. *Stroke* 27:588-592, 1996.
 - Albert MJ: Low dose, enteric aspirin often fail to produce antiplatelet effect. The 28th International stroke conference, 2003.
 - 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* 349(9066): 1641-1649, 1997.
 - The international Stroke Trial(IST): Randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 349(9065): 1569-1581, 1997.
 - Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicenter Acute Stroke Trial(MAST-I) Group *Lancet* 346(8989): 1509-1514, 1995.
 - Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, 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* 322(8): 501-507, 1989.
 - 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* 3;1(3649):1215-1220, 1989.
 - CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348: 1329-1339, 1996.
 - Mueller C, Roskamm H, Neumann FJ, Hunziker P, Marsch S, Perruchoud A, Buettner HJ. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents. *J Am Coll Cardiol* 19:969-973, 2003.
 - Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horwitz K, Hopp AS, Tait AR, Carville DGM, Guyer KE, Bates ER: Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation. *Circulation* 107:32-37, 2003.
 - Diener HC, Cunha L, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A, Smets P, Riekkinen P

- Sr: Second European Stroke Prevention Study: antiplatelet therapy is effective regardless of age. ESPS2 Working Group. *Acta Neurol Scand* 99(1):54-60, 1999.
14. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345:494-502, 2001.
 15. Gottlieb LK, Salem Schatz S.: Anticoagulation in atrial fibrillation. Does efficacy in clinical trials translate into effectiveness in practice? *Arch Intern Med* 124:154(17): 945-953, 1994.
 16. Fisher M: Stroke therapy. 2nd ed. Butterworth Heinemann, 2001, 99:171-182.
 17. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 343(8899):687-691, 1994.
 18. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med* 333(1):5-10, 1995.
 19. 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* 349:1569-1581, 1997.
 20. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) investigators: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172(danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 280(16):1265-1272, 1998.
 21. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jackson CM, Pullicino P: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345(20):1444-1451, 2001.
 22. Van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE: Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomized controlled trial. Antithrombotic in the secondary prevention events in coronary thrombosis-2(ASPECT-2) research group. *Lancet* 360(9327):109-113, 2002.
 23. Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease(WASID) Trial Investigators: Design, progress and challenges of a double-blind trial of warfarin versus aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *Neuroepidemiology* 22:106-117, 2003.
 24. Caplan LR. Resolve: Heparin may be useful in selected patients with brain ischemia. *Stroke* 34:230-231, 2003.
 25. The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in

- high-risk coronary angioplasty. *N Eng J Med* 279:1265-1272, 1998.
26. The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators: Abciximab in acute ischemic stroke; a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* 32:601-609, 2001.
27. Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial: The safety and efficacy of abciximab in acute ischemic stroke. *Ann Neurol*, supplement 1:S64, 2002.
28. Morris DC, Mitsias P, Silver B, Zhan L, Daley S, Lewandowski C, Patel S, Lu M, Ford H: Abciximab and rt-PA in acute ischemic stroke treatment. *Stroke* 34(1):257-322, 2003.
-