

진료지침

2009년 한국 뇌졸중 진료지침에서 이차예방을 위한 항혈소판제의 사용에 관한 내용의 부분 개정

서울대학교 의과대학 신경과학교실^a, 한림대학교 의과대학 신경과학교실^b, 인제대학교 의과대학 신경과학교실^c, 인하대학교 의과대학 신경과학교실^d, 연세대학교 의과대학 신경과학교실^e, 울산대학교 의과대학 신경과학교실^f, 서울대학교 의과대학 신경외과학교실^g

권형민^a 유경호^b 홍근식^c 나정호^d 허지희^e 권순억^f 오창원^g 배희준^a 이병철^b
윤병우^a 뇌졸중 임상연구센터 진료지침 집필위원회

Focused Update of 2009 Korean Clinical Practice Guidelines for the Antiplatelet Therapy in Secondary Prevention of Stroke

Hyung-Min Kwon, MD, PhD^a, Kyung-Ho Yu, MD, PhD^b, Keun-Sik Hong, MD, PhD^c,
Joung-Ho Rha, MD, PhD^d, Ji Hoe Heo, MD, PhD^e, Sun Uck Kwon, MD, PhD^f,
Chang Wan Oh, MD, PhD^g, Hee-Joon Bae, MD, PhD^a, Byul-Chul Lee, MD, PhD^b,
Byung-Woo Yoon, MD, PhD^a, for the Clinical Practice Guideline writing group in Clinical Research
Center for Stroke

Department of Neurology^a, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea, Department of Neurology^b, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea, Department of Neurology^c, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea, Department of Neurology^d, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea, Department of Neurology^e, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, Department of Neurology^f, Ulsan University College of Medicine, Seoul, Korea, Department of Neurosurgery^g, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

The aim of this update of Korean clinical practice guidelines for stroke is to provide timely evidence-based recommendations on the antiplatelet therapy in secondary prevention of stroke. Evidence-based recommendations are included for the use of antiplatelet agents for noncardioembolic stroke. Changes in the guidelines necessitated by new evidence will be continuously reflected in the new guideline.

J Korean Neurol Assoc 28(2):81-84, 2010

Key Words: Practice guideline, Secondary prevention, Stroke, Aspirin, Clopidogrel

한국 뇌졸중 진료지침과 부분 개정의 필요성

뇌졸중 진료지침은 과학적 근거를 체계적으로 정리하여 임상 의들이 진료 현장에서 환자의 치료를 결정하는데 도움을 주기 위한 것이다. 우리나라는 보건복지가족부의 지원 아래 국내 상황에 맞는 한국형 뇌졸중 임상진료지침을 만드는데 착수하였고 2009년 10월 처음으로 단행본 제1판이 발간되었다.¹ 본 진료지침은 기존에 발표된 각국의 뇌졸중 진료지침을 모두 검토한 후, 그 내용의 충실성을 근거로 가장 수준이 높은 4개의 진료지침, 즉 American Stroke association (ASA),² European Union

Received March 15, 2010 Revised March 31, 2010

Accepted March 31, 2010

* **Kyung-Ho Yu, MD, PhD**

Department of Neurology, Medical College Hallym University, Hallym University Sacred Heart Hospital 896 Pyeongchon, Dongan-gu, Anyang-si, Gyeonggi-do 431-796 Korea
Tel: +82-31-380-3743 Fax: +82-31-381-4659
E-mail: ykh1030@hallym.ac.kr

* 이 진료지침은 대한뇌졸중학회지(2010년, 12권 1호, 1-6)에 게재된 중설의 축약본으로 연관 분야에 종사하는 독자들에게 신속하게 전달할 목적으로 대한뇌졸중학회와 대한신경과학회의 편집위원회 승인을 얻어 이차출판한 것임.

Stroke Initiative (EUSI),³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),⁴ Royal College of Physician (RCP) version⁵ 을 기반으로 하여 각 진료지침에서 기술된 근거와 권고사항을 분석 및 요약하고 국내 현실에 맞도록 개작(adaptation)하는 과정을 거쳐 완성되었다. 뇌졸중 진료지침 위원회에서는 제 1판 한국 뇌졸중 진료지침을 2007년 6월 30일까지 발표된 근거사항을 반영하여 작성하기로 하였다.

한국 뇌졸중 진료지침은 뇌졸중의 일차예방과 급성기 치료 및 재활, 그리고 이차예방의 세 부분으로 구성되어 있다. 유럽 연합이나 영국, 일본과 같이 한 권의 단행본으로 발간되었지만 각 부분은 다수의 소제목 주제들로 상세히 기술되어 있다. 각 소제목의 주제들은 뇌졸중 진료에 있어 지침이 될 수 있는 핵심 질문에 관한 것이다. 내용 기술 방식은 외국의 권고사항을 언급하고 다음으로 그 근거를 제시하였으며, 마지막으로 우리나라 진료 현실을 고려한 국내의 권고사항을 제시하였다.

뇌졸중임상연구센터(clinical research center for stroke) 집필위원회는 2009년 5월에 발표된 한국 뇌졸중 진료지침의 근거자료 기준(2007년 6월 30일) 이후에 임상 진료행태의 큰 영향을 줄 수 있는 대규모의 무작위배정 연구결과⁶가 발표되었고 이에 따라 다른 나라의 진료지침이 개정 발표⁷⁻⁹되고 있어 이를 한국 뇌졸중 진료지침에 반영하는 것이 필요하다고 판단하였다. 본문에서는 개정의 근거가 되는 새로운 자료의 제시와 함께 제 1판 한국 뇌졸중 임상진료지침(2009년 5월 10일 기준)에서 “비심장성 색전뇌졸중과 일과성허혈발작의 항혈전제 치료”의 이차예방에 관한 부분 개정 내용을 기술하고자 한다.

아스피린과 디피리다몰 서방형 복합제와 클로피도그렐의 효과 직접 비교

최근 임상진료에 큰 변화를 가져올 것으로 예상되었던 대규모의 무작위배정연구인 PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) 연구가 2008년 9월에 발표되었다.⁶ PROFESS 연구는 현재까지의 근거 중 비심장성 뇌경색의 이차예방에 있어 아스피린보다 조금 더 우월해 보이는 클로피도그렐과 아스피린과 디피리다몰 서방형 복합제를 서로 비교한 맞대응(head-to-head) 연구였다. 뇌졸중의 증상 발생 4개월 이내의 환자 20,332명을 대상으로 하여 평균 2.5년의 추적기간 동안 일차종결점(primary end point)으로 뇌졸중의 재발을 관찰하였고 이차종결점(secondary end point)으로는 뇌졸중, 심근경색 및 혈관질환으로 인한 사망의 총합계를 관찰하였다.

일차종결점은 아스피린과 디피리다몰 서방형 복합제를 투

여 받은 환자군에서 916명(9.0%), 클로피도그렐 투여군에서는 898명(8.8%)이 발생하였다(HR=1.01, 95% CI=0.92~1.11). 이차종결점은 양군 모두 1331명(13.1%)에서 발생하였다. 그러나 주요 출혈 합병증은 클로피도그렐 투여군(3.6%)보다 아스피린과 디피리다몰 서방형 복합제 투여군에서 많았고(4.1%, HR=1.15, 95% CI=1.00~1.32), 뇌졸중의 재발과 주요 출혈 합병증을 합산한 순수한 위험성 측면에서는 양쪽 군이 비슷하였다(HR=1.03, 95% CI=0.95~1.11). 따라서 두 종류의 약제 중 어느 하나가 더 효과적이라는 것을 증명하지 못하였고 여전히 클로피도그렐 단독요법 또는 아스피린과 디피리다몰 서방형 복합제 투여는 동등한 자격으로 뇌졸중 이차예방에 추천될 수 있다.

외국의 뇌졸중 진료지침 수정현황

2008년 3월에 발표된 미국 American Stroke Association의 진료지침에서는 항혈소판제의 사용에 있어 그 이전까지의 모든 근거를 종합한 지침을 제시하였다.⁷ 최근까지 발표된 근거에 따라 각 약제별로 특정 상황이나 특정 환자들에게 사용하는 것을 권고하거나 제약하지 않고 있다. 비심장성 허혈뇌졸중에서는 항응고제보다 항혈소판제를 사용하는 것이 이차예방에 효과적이고, 아스피린(50~300 mg/day)이나 아스피린과 디피리다몰 서방형 복합제 또는 클로피도그렐 단독투여가 초기 치료제로 모두 사용될 수 있다고 제시하였다. 특히 2006년에 발표된 근거수준(Class IIa)보다 2008년 개정판의 근거수준이 상향(Class I) 조정되었다. 이렇게 근거수준이 바뀐 것은 2006년에 발표된 ESPRIT 연구¹⁰에서 아스피린과 디피리다몰 서방형 복합제가 아스피린의 단독 사용보다 절대위험도를 감소시킨 것으로 나타났기 때문이다. 또 다른 미국 학술협회인 American College of Chest Physicians에서 2008년에 발표한 진료지침에서도 비심장성 허혈뇌졸중에서 아스피린, 아스피린과 디피리다몰 서방형 복합제 또는 클로피도그렐 단독투여 모두를 초기 치료로 사용할 수 있다고 명시하였다.⁸

유럽에서도 2008년 3월 개정판을 발표하였는데, 미국과 마찬가지로 각각의 항혈소판제를 따로 언급하지 않고 통합하여 기술하였다.⁹ 미국의 진료지침에 비해 가능한 한 아스피린보다는 클로피도그렐 단독요법이나 아스피린과 디피리다몰 서방형 복합제 사용을 권장하고 있다. 또한 아스피린 단독요법이나 트리플루잘(triflusal) 사용은 이들보다 우월한 약을 쓰지 못하는 경우 그 대응으로 투여할 수 있도록 권고하고 있다.

Table 1. Korean guideline of aspirin therapy for noncardioembolic stroke or transient ischemic attack (May 2009)

<p>외국의 권고 사항</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. For patients with non-cardioembolic ischemic stroke or TIA, antiplatelet agents rather than oral anticoagulation are recommended to reduce the risk of recurrent stroke and other cardiovascular events (AHA, RCP, SIGN: LOE Ia, GOR A). 2. Low or medium-dose aspirin (50~325 mg) should be given as first choice agent to reduce stroke recurrence (AHA, EUSI, RCP, SIGN: LOE Ia, GOR A).
<p>국내의 권고사항</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 심장성 뇌색전증을 제외한 뇌경색과 일과성허혈발작 환자들은 허혈증상 재발 방지를 위해 특별한 금기증이 없는 한 하루 50-300 mg 사이의 아스피린을 투여해야 한다(근거수준 Ia, 권고수준 A).

ASA; American Stroke Association, EUSI; European Union Stroke Initiative, SIGN; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, RCP; Royal College of Physician, LOE; Level of Evidence, GOR; Grade of Recommendation.

Table 2. Updated recommendation for antiplatelet therapy in patients with noncardioembolic ischemic stroke (Korean clinical practice guidelines for stroke from clinical research center for stroke, October 2009)

<p>3.2.1.1 아스피린(Aspirin)</p> <p>이전의 국내의 권고사항</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 심장성 뇌색전증을 제외한 뇌경색과 일과성허혈발작 환자들은 허혈 증상 재발 방지를 위해 특별한 금기증이 없는 한 하루 50-300 mg 사이의 아스피린을 투여해야 한다(근거수준 Ia, 권고수준 A). <p>개정된 국내의 권고사항</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 심장성 뇌색전증을 제외한 뇌경색과 일과성허혈발작 환자들은 허혈증상 재발 방지를 위해 하루 50-300 mg 사이의 아스피린을 사용할 수 있다(근거수준Ia, 권고수준A).
<p>3.2.1.2 Thienopyridine 계열 약물(Clopidogrel, Ticlopidine)</p> <p>이전의 국내의 권고사항</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 아스피린 복용에 제한이 있는 환자나 말초혈관질환, 급성 관상동맥 질환을 동반한 환자에게 클로피도그렐이 권장된다(근거수준 Ib, 권고수준 A). 2. 클로피도그렐 단독투여는 아스피린 단독투여, 또는 아스피린과 서방형 디피리다몰(dipyridamole)의 복합투여와 함께 비심장성 허혈뇌졸중 환자의 초기 치료로서 적절히 사용할 수 있다(근거수준 Ib, 권고수준 A). 3. 클로피도그렐은 혈관질환의 이차예방에 도움을 줄 수 있다(근거수준 A). 하지만 아직까지 뇌졸중 환자만을 대상으로 하여 이차예방에서 아스피린과 비교하여 클로피도그렐의 우월한 효과를 입증할 수 있는 충분한 근거를 가진 연구가 발표되지 못했다. 따라서 항혈소판제는 환자의 위험인자, 내약성, 임상적인 특징을 바탕으로 선택되어야 할 것으로 고려된다(근거수준 IV, 권고수준 C). 4. 티클로피딘은 아스피린과 비교하였을 때 뇌졸중의 이차예방에 도움을 줄 수 있다(근거수준 Ib, 권고수준 A). 하지만 중성구감소증 등의 위험성이 있으므로 투약 시 주의가 필요하다(근거수준 Ib, 권고수준 A). <p>개정된 국내의 권고사항</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 클로피도그렐 단독투여는 아스피린 단독투여, 또는 아스피린과 서방형 디피리다몰의 복합투여와 함께 비심장성 허혈뇌졸중 환자의 일차선택 약제로 사용할 수 있다(근거수준 Ib, 권고수준 A). 2. 아스피린에 과민증이 있는 환자에게는 클로피도그렐 등 다른 항혈소판제가 권장된다(근거수준 Ib, 권고수준 A). 3. 티클로피딘은 아스피린과 비교하였을 때 뇌졸중의 이차예방에 도움을 줄 수 있다(근거수준 Ib, 권고수준 A). 하지만 중성구감소증 등의 위험성이 있으므로 투약 시 주의가 필요하다(근거수준 Ib, 권고수준A).

한국 뇌졸중 진료지침의 개정사항

제1판 한국 뇌졸중 임상진료지침의 이차예방에 관한 내용 중 항혈전제 사용에 관한 소제목은 1) 아스피린, 2) Thienopyridine 계열 약물(Clopidogrel, Ticlopidine), 3) 기타 항혈소판제(other antiplatelet agents: Triflusal, Dipyridamole, Cilostazol), 4) 항혈소판제 병용치료(antiplatelet combination therapy)로 구분되어 있다. 이들 중 아스피린에 관한 외국의 권고사항 2번째 항목(Table 1)에서 ‘뇌졸중 재발방지를 위해 저용량 또는 용량의 아스피린을 일차선택으로(as first choice) 써야 한다(should be given)’라고 기술되어 있다. 이 문장은 2000년에

발표된 European Union Stroke Initiative (EUSI) 진료지침을 인용한 것이다.³ 제1판 한국 뇌졸중 임상진료지침을 만들 때의 근거자료 기준일인 2007년 6월 30일까지 발표된 세계 각국의 유명 뇌졸중 진료지침들은 2000년 유럽연합(EUSI)에서 발간된 진료지침을 제외하고는 뇌졸중의 이차예방을 위해 아스피린을 가장 먼저 써야 한다고 기술하지 않았다. 동양권 환자들을 대상으로 하고 있는 일본의 진료지침에서도 뇌졸중 이차예방을 위해 아스피린만을 일차선택 약제로 제한하지 않았다.¹¹ 2003년 발표된 EUSI 진료지침 개정판¹²에서도 이전에 반영하지 못했던 CAPRIE,¹³ ESPS-2¹⁴ 연구를 언급하면서 위의 표현을 다음과 같이 수정하였다. ‘뇌졸중의 재발을 줄이기 위해 아스피린 50~

325 mg을 주어야 한다(level I)’. 뿐만 아니라 ‘가능하다면 아스피린(50 mg)과 서방형 디피리다몰(200 mg twice daily)의 혼합제는 뇌졸중의 재발을 줄이기 위한 일차 선택제가 될 수 있다(level I)’, ‘클로피도그렐은 추가적인 혈관질환을 막는데 있어 아스피린보다 약간 더 효과적이다(level I)’라는 문구도 삽입하였다. 즉, 뇌졸중의 이차예방을 위해 아스피린을 선택할 수는 있으나 아스피린보다 효과가 좋은 클로피도그렐이나 아스피린과 디피리다몰 서방형 복합제를 더욱 권장하고 있다. 현재까지 발표된 PROFESS 연구 결과와 다른 나라의 진료지침을 반영한 새로운 권고수준은 Table 2와 같이 정리할 수 있다.

감사의 글

본 논문은 한국 뇌졸중 진료지침에서 이차예방을 위한 항혈소판제의 사용에 관한 내용의 부분 개정을 독자들에게 신속하게 전달하기 위한 목적으로 대한뇌졸중학회지에 실린 원본(Korean Journal of Stroke 2010; Vol. 12, No. 1, 1~5)의 이차출판(secondary publication)임.

REFERENCES

1. <http://www.stroke.or.kr>
2. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
3. European stroke initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:335-351.
4. SIGN. Assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign13.pdf>.
5. RCP. National clinical guidelines for stroke. <http://www.rcplondon.ac.uk/standards.asp>.
6. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-1251.
7. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008;39: 1647-1652.
8. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P; American college of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133: 630S-669S.
9. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
10. ESPRIT study Groups, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367: 1665-1673.
11. Japanese guidelines for the management of stroke. <http://www.jstsg.jp/jss08.html>.
12. European Stroke Initiative Executive Committee; EUSI Writing Committee, Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, et al. European stroke initiative recommendations for stroke management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311- 337.
13. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE steering committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
14. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.