



급성 허혈성 뇌졸중에서 항혈전제 치료의 최신 가이드라인 개정과 근거에 대한 고찰

백수희*

국립순천대학교 약학과

Review of Updated Guidelines and Evidence for Antithrombotic Therapy in Acute Ischemic Stroke

Soo-Heui Paik*

College of Pharmacy, Suncheon National University, Suncheon 57922, Republic of Korea

ABSTRACT

Background: There was an important revision of the Korean Clinical Practice Guideline for Stroke (KCPGS) for antithrombotic therapy in patients with acute ischemic stroke in 2022. This review is to provide an updated information in this revision. **Methods:** The revision history by year after the first announcement was examined for each topic, focusing on antithrombotic therapy during acute phase which was revised in 2022. We compared before and after the revision, and investigated the clinical outcomes presented as evidence. It was also compared with the current U.S. guidelines. **Results:** The major changes about antiplatelet therapy are a clause stating that dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin initiated within 24 hours from the stroke onset and maintained for up to 21-30 days is recommended as an acute treatment, as well as the clause that antithrombotic therapy may be initiated within 24 hours after intravenous thrombolytics and that the use of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists can be considered in highly selected patients as rescue therapy taking into account of benefit and risk. The change to the use of anticoagulants is that it may be reasonable to start oral anticoagulant between 4 and 14 days after stroke onset for patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation. **Conclusions:** It will be helpful in improving health outcomes for clinical pharmacists to be aware of the latest information for antithrombotic therapy and to actively use it in pharmaceutical care of stroke patients.

KEYWORDS: Acute ischemic stroke, Anticoagulants, Antiplatelets, Antithrombotic therapy, Dual antiplatelet therapy, Korean clinical practice guideline for stroke

뇌졸중(Stroke)은 우리나라 뿐 아니라 전세계적으로 중요한 사망원인 중 하나이며 성인에서 장애의 가장 중요한 원인 질환이다. 전세계 사망원인의 2위이고 매년 1,220만 건의 새로운 뇌졸중이 발생하며 25세 이상의 성인 4명 중 1명이 뇌졸중을 경험하게 된다고 한다.¹⁾ 우리나라에서는 2022년 뇌졸중 연간 진료비가 2조 4457억원에 달하며 2018년부터 2022년까지 5년동안 뇌졸중 환자의 연간 1인당 진료비가 입원환자, 외래환자 각각

30.3, 33.3% 증가하였다.^{2,3)} 뇌졸중 위험인자 관리와 급성기 치료 기술의 발달로 뇌졸중으로 인한 사망률이 감소하고 있지만, 인구 고령화로 진료 환자 수와 진료비 등 질병부담은 계속 증가하는 추세이다. 그러므로 뇌졸중은 다른 어떤 질환보다 적극적인 일차예방이 강조되며, 뇌졸중이 발생한 경우 신속하고 적절한 치료를 통해 장애를 최소화하도록 노력해야 한다.

뇌졸중을 치료 및 위험인자와 합병증을 관리하기 위하여 많은

*Correspondence to: Soo-Heui Paik, College of Pharmacy, Suncheon National University, Suncheon 57922, Republic of Korea
Tel: +82-61-750-3766, Fax: +82-61-750-3708, E-mail: shwhite@sncu.ac.kr

Received 21 May, 2024; Revised 13 June, 2024; Accepted 13 June, 2024

Copyright© The Korean College of Clinical Pharmacy.



This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

연구를 통해 효과적인 예방 및 치료 방법들이 마련되었으며, 이를 임상진료와 환자관리에 적절하게 적용함으로써 환자의 건강 개선 뿐만 아니라 뇌졸중으로 인한 사회적 질병부담을 줄이는데 도움이 되고 있다.

뇌졸중 환자에서 적용하는 약물치료는 뇌졸중 일차예방(primary prevention), 급성기 뇌졸중 치료 또는 이차예방(secondary prevention)을 위한 항혈전제치료, 위험인자 조절을 위한 약물, 경련과 같은 신경계 합병증 치료를 위한 약물, 뇌출혈과 관련된 약물치료, 기타 특정 질환을 동반한 환자에서의 약물요법 등으로 분류할 수 있다. 이 중에서 항혈전제치료(antithrombotic therapy)는 급성 허혈성 뇌졸중(acute ischemic stroke, AIS) 관리 및 뇌졸중 이차예방을 위한 약물요법의 핵심이라 할 수 있으며, 세 가지 종류의 약물 즉 혈전용해제(thrombolytics), 항혈소판제(antiplatelets), 항응고제(anticoagulants)로 구성된다.¹⁾

한국인에서 허혈성 뇌졸중은 전체 뇌졸중의 약 2/3를 차지하며, 유발하는 기전으로 대혈관 죽상경화증(large artery atherosclerosis, LAA)으로 인한 뇌졸중이 33%로 가장 많고 소혈관폐쇄(small vessel occlusion) 20.6%, 심장탈 색전성(cardioembolism) 20.4%, 기타 원인 및 원인 불명의 빈도 순으로 발생하는데, 뇌졸중의 발병 원인과 환자의 특성 및 위험요인을 고려하여 적절한 항혈전제를 선택하는 것이 중요하다.^{3,4)} 국가마다 각 나라의 실정에 맞게 뇌졸중 치료와 관리를 위한 임상진료지침을 개발하고 이후 계속 축적되는 임상적 근거들을 평가, 반영하여 개정하는 노력을 기울이고 있다. 최근 수년 사이에도 여러 연구들을 통해서 허혈성 뇌졸중에서 항혈전제 사용에 관한 임상정보에 상당한 진전을 이루었으며, 이를 반영하여 국내외 진료지침 권고사항이 개정되고 있다.^{3,5)}

국내에서는 2009년에 한국 뇌졸중 임상진료지침(Korean Clinical Practice Guideline for Stroke, KGPCS)¹⁾을 처음 발표한 이후 주제 별로 주요 임상적 근거를 반영하여 수정 또는 추가해오고 있다. 최근에는 급성 허혈성 뇌졸중(AIS) 또는 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack, TIA) 환자에서의 항혈전제 치료에 대한 개정¹⁾을 2022년에 발표했는데, 이는 허혈성 뇌졸중의 급성기 치료 및 이차예방을 위한 항혈전제 치료법에 대하여 2009년 이후 13년만에 크게 변경된 내용을 포함하고 있어서 임상 현장에서 환자를 돌보는 의사와 약사에게 중요한 변경사항이라고 볼 수 있다. 뇌졸중 환자들은 일반적으로 여러 가지 종류의 약물을 처방받고 있으며 약물 관련 문제에 노출될 위험이 높다. 그러므로 항혈전제 치료에 있어 환자에게 올바른 약물 사용법 교육과 부작용 발생을 모니터링하고 약물 관련 문제를 개선하는 약사의 역할이 중요하며, 약물사용에 대한 최신 진료지침을 숙지하고 약료에 적극적으로 활용함으로써 뇌졸중 환자의 치료 성과 개선에 기여할 수 있다. 이에 본 리뷰에서는 2022년 개정된 한국 뇌졸중 진료지침에서 항혈전제치료와 관련한 최신 개정 내용을 살펴보고 이에 대한 근거로 제시된 주요 임상연구 결

과들을 정리하고자 한다. 또한 미국의 진료지침 권고사항과도 비교하여 보다 유용하게 참고할 수 있는 임상정보를 제공하고자 한다.

연구 방법

2022년 한국 뇌졸중 진료지침의 구성을 기준으로 하여 항혈전제치료를 기술하고 있는 주제 항목들과 각 주제들이 최신 개정된 년도를 확인하여 목록화하였다. 그 중 2022년에 개정된 ‘급성기 치료에서 항혈전제치료’ 관련 항목 위주로 세부내용을 조사하였다. 각 항목들에서 상황별 항혈전제치료 권고사항을 이전 지침과 비교하여 변경된 내용을 확인하고, 그 근거로 제시된 임상연구 결과들을 요약하였다. 또한 이들 권고사항들이 최신 미국심장협회/미국뇌졸중협회(American heart association/American stroke association, AHA/ASA)의 가이드라인과 비교하여 어떤 공통점과 차이점이 있는지를 비교하였다. 비교 조사한 내용을 다음 순서와 같이 정리하였다.

1. 한국과 미국의 뇌졸중 가이드라인 현황

- 가. 한국 뇌졸중 진료지침 제·개정
- 나. 미국 뇌졸중 치료·예방 약물요법 가이드라인
- 다. 가이드라인의 근거수준과 권고수준

2. 급성기 뇌졸중의 항혈전제 치료 개정 사항

- 가. 급성기 치료를 위한 항혈소판제(KCPGS 2.3.4장)
 - 1) 급성기 허혈성 뇌졸중에서 아스피린 투여: *CAST, IST, 메타분석*
 - 2) 정맥내 혈전용해술 후 항혈전제 치료 시작 시기: *Jeong* 등 관찰연구
 - 3) 급성기 허혈성 뇌졸중 환자에서 당단백 IIb/IIIa 수용체 길항제 사용: *ACTUAL, ASSIST, Baek* 등 관찰연구
 - 4) 급성기 경증 허혈성 뇌졸중 또는 고위험 TIA에서 이중 항혈소판 요법(DAPT) 사용: *CHANCE, POINT, CHANCE와 POINT 통합분석*
 - 5) 항혈소판 3제요법: *TARDIS*
 - 6) 티카그렐러: *SOCRATES, THALES*
 - 7) 실로스타졸: *CAIST, TOSS-2, CATHARSIS, CSPS, CSPS2, CASISP, TOSS-1*
- 나. 급성기 치료를 위한 항응고제(KCPGS 2.3.5장).
 - 1) 급성기 허혈성 뇌경색 초기 항응고제 사용
 - 2) 심방세동 환자에서 급성기 허혈성 뇌졸중 치료를 위한 경구 항응고제 시작 시점: *RAF, CROMIS-2, SAMURAI-NVAF, SAMURAI-NVAF, Triple AXEL, ELAN, OPTIMAS, TIMING, START*

자료원

우리나라의 뇌졸중 진료지침을 확인하기 위하여 다음 기관의 홈페이지와 발간자료를 활용하였다. 특히 대한뇌졸중학회 홈페이지에서 뇌졸중 진료지침 초판 발표 이후 주제 항목별로 연도별 개정된 이력을 확인하였다.

- 대한뇌졸중학회(Korean Stroke Society, KSS); <https://www.stroke.or.kr/>
 - 대한뇌졸중학회지(Journal of Stroke, JOS); <https://www.j-stroke.org/>
 - 뇌졸중임상연구센터(Clinical Research Center for Stroke, CRCS); <http://stroke-crc.or.kr>
- 미국의 뇌졸중 진료지침의 최신 내용을 확인하기 위하여 다음 기관의 사이트와 발간자료를 활용하였다.
- 미국뇌졸중협회(American Stroke Association, ASA); <https://www.stroke.org/en/>
 - 미국심장협회/미국뇌졸중협회(AHA/ASA) 저널 및 가이드라인; <https://www.ahajournals.org/journal/str>

연구 결과

1. 한국과 미국의 뇌졸중 가이드라인 현황

가. 한국 뇌졸중 진료지침 제·개정

국내에서는 2009년에 한국뇌졸중임상연구센터와 대한뇌졸중학회 공동으로 뇌졸중에 대한 표준진료지침 초판을 개발하여 뇌졸중 일차예방, 급성기 뇌졸중 치료, 뇌졸중 이차예방 등 뇌졸중 증세, 환자의 병력 및 상황에 따른 뇌졸중 예방 및 치료를 위한 전반적 지침을 제공하였다. 총 77개 주제 항목으로 구성되었으며, 이후 새롭게 생성된 주요 임상연구 결과를 반영하여 주제 항목별로 신규추가 또는 부분적으로 수정해 왔다. 2009년 초판 이후 추가한 지침 항목으로 “뇌졸중 일차예방” 분야에서 ‘입증된 조절 가능한 위험인자’로서 ‘무증상경동맥협착’, ‘심방세동’이 각각 추가되었으며, ‘아스피린의 뇌졸중 일차예방효과’, ‘뇌졸중 인식도’, ‘비파열뇌동맥류의 선별검사 및 치료’가 각각 추가되었다. “급성기 뇌졸중 진료” 분야에서는 ‘급성기 평가 중 허혈성 뇌졸중 환자의 관상동맥질환 선별검사에 관한 과학적 진술’, ‘급성기 치료를 위한 혈전용해술로서 정맥내 혈전용해술’, ‘혈관내 재개통치료’, ‘급성기 신경계 합병증 치료로서 악성 중뇌동맥 뇌경색의 감압수술’, ‘뇌실질내출혈의 치료 중 뇌압, 혈압, 경련에 대한 약물치료’, ‘수술적치료’에 대한 항목이 각각 추가되었다. “뇌졸중 이차예방” 분야에서는 ‘비심장탈 색전성 뇌졸중 또는 일과성허혈발작의 항혈전제치료로서 항혈소판제 중 Thienopyridine 계열약물’, ‘기타항혈소판제인 triflusal, dipyridamole, cilostazol’과 ‘심장탈 색전성 뇌졸중 또는 특정질환 중 심방세동 환자의 항혈전제치료’, ‘대혈관협착-폐쇄질환에 대한 중재 중 두

개강외 경동맥협착’이 추가되었다. 가장 최근인 2022년에 개정된 항목은 “급성기 뇌졸중 진료” 분야에서 급성기 치료를 위한 ‘항혈소판제’와 ‘항응고제’ 항목이다.¹⁾

한국 뇌졸중 진료지침에서 다양한 상황에서의 항혈전제치료에 대한 내용을 포함하고 있는 주제 항목과 각 항목의 최신 개정년도를 표로 정리하였다(Table 1). 항혈전제 투여를 고려할 수 있는 경우로 급성기 치료, 뇌졸중 일차예방 및 이차예방을 위한 다양한 상황이 있을 수 있는데, 그 중 급성기 치료를 위한 ‘항혈소판제’와 ‘항응고제’ 투여에 대한 항목이 최근에 업데이트된 부분으로 이에 대하여 세부적으로 검토하였다.

나. 미국 뇌졸중 치료·예방 약물요법 가이드라인

미국은 미국심장협회/뇌졸중협회에서 뇌졸중 예방 및 치료를 위한 AHA/ASA 가이드라인을 발행하고 있다. 허혈성 뇌졸중의 급성기 관리 및 이차예방에 대한 가이드라인으로 2013년 ‘급성 허혈성 뇌졸중(AIS) 환자의 조기 관리 가이드라인’과 ‘뇌졸중 일차예방 가이드라인’, ‘뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작(TIA) 환자에서 뇌졸중 이차예방 가이드라인’이 있었으며, 이 외에도 ‘자발성 뇌내출혈(spontaneous intracerebral hemorrhage, sICH) 관리’, ‘여성에서 뇌졸중 예방’, ‘성인 혈압 관리’, ‘혈중 콜레스테롤 관리’ 등 여러 가이드라인들이 제공되고 있다. 급성기 환자 관리를 위한 2013년 가이드라인은 2018년에 개정된 후 2019년에 다시 업데이트된 ‘AIS 환자 조기 관리 가이드라인’이 발간되었으며, 2019년에는 ‘심방세동이 있는 환자에서 뇌졸중 관리를 위한 가이드라인’이 업데이트되었고 2021년에는 ‘뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작(TIA) 환자의 뇌졸중 예방 가이드라인’ 개정본이 발간되었다. 이 외에도 2022년에 자발성 뇌내출혈(ICH) 관리 가이드라인, 2023년에 대동맥류 지주막하출혈(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, ASH) 관리 가이드라인이 개정되었다. 한편, 2023년에는 미국심장학회/심장협회/임상약학회/부정맥학회(American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Clinical Pharmacy/Heart Rhythm Society, ACC/AHA/ACCP/HRS)에서 2019년의 부분 개정 이후 발표된 최신 정보들을 반영하여 ‘심방세동 환자 관리 가이드라인’을 포괄적으로 개정하였다.

2021년 예방 가이드라인에서는 뇌졸중 이차예방을 위해 환자 맞춤형의 진단과 치료를 권고하고, 뇌졸중의 위험인자로 알려진 고혈압·이상지질혈증·당뇨병 등을 동반한 환자에서 뇌졸중 재발의 위험을 낮추기 위해 각각의 위험인자를 확인하고 관리하는 방법에 대한 권고안을 제시하고 있다.

최근 국내 급성기 치료를 위한 항혈소판제, 항응고제 사용 지침 변경사항을 검토하는 본 리뷰에서는 그 중 두 가지, 즉 ‘허혈성 뇌졸중 조기 관리 가이드라인(2019)’과 ‘이차예방을 위한 가이드라인(2021)’을 위주로 국내지침과 비교하였다.^{6,7)} 특히 미국 지침에서는 ‘급성기 조기 관리 가이드라인(2019)’ 중 한 챕터(6.

Table 1. Topics in Korean Clinical Practice Guideline for Stroke (KCPGS) explaining antithrombotic therapy

-
1. Primary prevention of stroke
 - 1.2. Well-documented and modifiable risk factors
 - 1.2.4. Atrial fibrillation (2012)
 - 1.4. Aspirin for primary stroke prevention (2011)
 2. Acute stroke management
 - 2.3. Acute treatment
 - 2.3.2. Prevention and management of medical complication
 - 2.3.2.1. Deep vein thrombosis prophylaxis (2009)
 - 2.3.3. Thrombolysis
 - 2.3.3.1. Intravenous thrombolysis (2012)
 - 2.3.3.2. Endovascular recanalization therapy in acute ischemic stroke (2016)
 - 2.3.4. Antiplatelet agents (2009 → 2022)
 - 2.3.5. Anticoagulants (2009 → 2022)
 3. Secondary prevention of stroke
 - 3.2. Antithrombotic therapy for noncardioembolic stroke or transient ischemic attack
 - 3.2.1. Antiplatelet therapy
 - 3.2.1.1. Aspirin (2010)
 - 3.2.1.2. Thienopyridine (2010)
 - 3.2.1.3. Other antiplatelet agents: triflusal, dipyridamole, cilostazol (2012)
 - 3.2.1.4. Antiplatelet combination therapy (2009)
 - 3.2.2. Anticoagulants (2009)
 - 3.2.3. Specific consideration of antiplatelet agents (2009)
 - 3.2.3.1. Ischemic stroke while taking antiplatelet agent
 - 3.2.3.2. Ischemic stroke mixed with hemorrhage
 - 3.3. Antithrombotic therapy of cardioembolic stroke or transient ischemic attack
 - 3.3.1. Anticoagulants (2009)
 - 3.3.2. Antiplatelet therapy or combination therapy (2009)
 - 3.3.3. Specific conditions
 - 3.3.3.1. Atrial fibrillation (2014)
 - 3.3.3.2. Congestive heart failure (2009)
 - 3.3.3.3. Acute myocardial infarction (2009)
 - 3.3.3.4. Valvular heart disease (2009)
 - 3.4. Surgical or interventional treatment of large artery steno-occlusive disease
 - 3.4.1. Extracranial carotid artery stenosis (2011)
 - 3.5. Management of other specific conditions (2009)
 - 3.5.2. Secondary prevention in ischemic stroke mixed with hemorrhage
 - 3.5.3. Arterial dissection
 - 3.5.4. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm
 - 3.5.5. Antiphospholipid antibody syndrome
 - 3.5.6. Venous infarction
-

Table 2. Associated AHA/ASA guidelines and statements

Topic	Title	Year published
Primary prevention	Guidelines for the Primary Prevention of Stroke	2014
Women	Guidelines for the Prevention of Stroke in Women	2014
IV alteplase	Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke	2016
Early management	2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke	2019
Secondary prevention	Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack	2021
Primary care of adults	Primary Care of Adult Patients After Stroke: A Scientific Statement	2021
Intracerebral hemorrhage	Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage	2022
Subarachnoid hemorrhage	Guideline for the Management of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage	2023
Atrial fibrillation	ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation	2023
Cerebral venous thrombosis	Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Scientific Statement	2024

ACC, American College of Cardiology; ACCP, American College of Clinical Pharmacy; AHA, American Heart Association; AIS, acute ischemic stroke; HRS, Heart Rhythm Society; IV, intravenous

In-hospital Institution of Secondary Stroke Prevention)에서 ‘이차예방을 위한 관리’ 내용을 다루고 있으며 여기에 뇌졸중 재발 예방을 위한 90일 정도까지의 치료와 성과에 대한 내용을 포함하고 있다. 이 챕터는 별도의 ‘이차예방을 위한 가이드라인(2014년)’을 참조하여 작성된 것이므로, 이후 개정된 ‘이차예방 가이드라인(2021년)’의 ‘5.19. 뇌졸중 이차예방을 위한 항혈전제 치료 사용(Use of Antithrombotic Medication)’ 부분과 다시 비교하여 최신 내용을 재확인하였다. 미국에서 뇌졸중과 관련한 지침들의 목록과 최신 개정년도를 표에 정리하였다(Table 2).

다. 가이드라인의 근거수준과 권고수준

한국 뇌졸중 진료지침의 근거수준과 권고수준은 US Agency for Health Care Policy and Research에서 제안한 방식에 기반하고 있으며, 미국 AHA/ASA 가이드라인은 미국심장학회/심장협회(ACC/AHA) 체계를 사용하고 있다. 각각의 수준의 정의를 표에서 비교하였다(Table 3).

2. 급성기 뇌졸중의 항혈전제 치료 개정 사항

급성기 뇌졸중의 치료를 위한 항혈전제치료는 혈전용해술, 항혈소판제 및 항응고제의 세 가지로 구성되며, 이 중 항혈소판제와 항응고제 투여 지침에 일부 수정 또는 새로운 추가 사항이 있었다. 이 두 항목은 2009년 뇌졸중 진료 지침 초판 이후 여러 연구들을 통하여 축적된 임상 결과들을 13년 만에 처음으로 지침에 반영하여 업데이트한 것이다.

가. 급성기 치료를 위한 항혈소판제(KCPGS 2.3.4장)

급성기 뇌졸중 치료를 위한 항혈소판제 사용 지침의 개정 전후의 비교 및 미국 지침과의 비교를 표에 요약하였다(Table 4).

1) 급성기 허혈성 뇌졸중에서 아스피린 투여

가) 변경내용 - 변경 없음

출혈 가능성이 배제된 급성기 허혈성 뇌졸중 환자인 경우 아스피린 경구투여에 대한 조항에서 초기용량과 투여 시작 시간, 그리고 아스피린이 정맥내 tPA를 대체할 수 없다는 기존 권고에서 변경된 내용이 없다(근거수준 Ia, 권고수준 A).

나) 근거

2009년 지침 초판에서도 출혈 가능성이 배제된 환자인 경우 뇌졸중 발생 후 24-48시간 이내에 아스피린 160-300 mg 경구 투여를 시작하도록 권고하고 있는데, 이는 2개의 대규모 임상시험인 CAST (Chinese Acute Stroke Trial) 연구⁸⁾와 IST (International Stroke Trial) 연구,⁹⁾ 그리고 2000년 이들의 메타분석¹⁰⁾에서 허혈성 뇌졸중 발생 48시간 이내에 아스피린 1일 160-300 mg을 투여하면 출혈성 뇌졸중의 위험을 1000명당 2명 정도 증가시키지만($p=0.07$), 허혈성 뇌졸중 재발을 1000명당 7명 정도 유의하게 감소시키며($p<0.01$), 사망을 포함한 심각한 심뇌혈관 질환 발생을 1000명당 9명 정도 유의하게 감소시킨 결과를 근거로 하였다($p<0.01$).

Table 3. Level of evidence and grade of recommendation in Korean Clinical Practice Guideline for Stroke (KCPGS) and AHA/ASA guidelines

Korean Clinical Practice Guideline for Stroke	
Level of evidence (LOE)	
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials
Ib	Evidence obtained from at least one randomized controlled trial
IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities
Grade of recommendation (GOR)	
A (LOE Ia, Ib)	Required: at least one randomized controlled trial as part of the body of literature of overall good quality and consistency addressing specific recommendation
B (LOE IIa, IIb, III)	Required: availability of well conducted clinical studies but no randomized clinical trials on the topic of recommendation
C (LOE IV)	Required: evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. This grade indicates the absence of directly applicable clinical studies of good quality.
GPP (good practice points)	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
AHA/ASA guidelines	
Class (Strength) of recommendation (COR)	
1 (Strong)	Benefit >>> Risk Is recommended; is indicated/useful/effective/beneficial; should be performed/administered/other
2a (Moderate)	Benefit >> Risk Is reasonable; can be useful/effective/beneficial
2b (Weak)	Benefit ≥ Risk May/might be reasonable; may/might be considered; usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established
3. No benefit (Moderate)	Benefit = Risk Is not recommended; is not indicated/useful/effective/beneficial; should not be performed/administered/other
3. Harm (Strong)	Risk > Benefit Potentially harmful; causes harm; associated with excess morbidity/mortality; should not be performed/administered/other
Level (Quality) of evidence (LOE)	
A	High-quality evidence from more than 1 RCT; meta-analyses of high-quality RCTs; one or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
B-R (randomized)	Moderate-quality evidence from 1 or more RCTs; meta-analyses of moderate-quality RCTs
B-NR (nonrandomized)	Moderate-quality evidence from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies; Meta-analyses of such studies
C-LD (limited data)	Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution; meta-analyses of such studies; physiological or mechanistic studies in human subjects
C-EO (expert opinion)	Consensus of expert opinion based on clinical experience
RCT, randomized controlled trial; AHA, American Heart Association; ASA, American Stroke Association	

Table 4. Comparison of Korean Clinical Practice Guideline for Stroke (KCPGS) for antiplatelet treatment before and after revision and comparison with AHA/ASA guidelines

Previous KCPGS of 2009	Current KCPGS of 2022 ^a	Change	AHA/ASA Guidelines of 2019
<p>1. In the hemorrhage-excluded, acute ischemic stroke patients, the oral administration of aspirin should start within 24 to 48 hours of onset (the loading dose 160–300 mg) (LOE: Ia, GOR: A)</p> <p>2. Aspirin cannot replace acute interventions including intravenous tPA (LOE: Ia, GOR: A)</p> <p>3. Aspirin should not be taken within 24 hours of thrombolysis (LOE: Ia, GOR: A).</p>	<p>1. In the hemorrhage-excluded, acute ischemic stroke patients, the oral administration of aspirin should start within 24 to 48 hours of onset (the loading dose 160–300 mg) (LOE: Ia, GOR: A)</p> <p>2. Aspirin cannot replace acute interventions including intravenous tPA (LOE: Ia, GOR: A)</p> <p>3. For patients treated with intravenous thrombolysis, it is generally recommended to delay antithrombotic therapy up to 24 hours. However, when the benefit is expected to outweigh the risk, antithrombotic therapy may be initiated within 24 hours after intravenous tPA (LOE: III, GOR: B)</p>	<p>No change</p> <p>No change</p> <p>Revised from the previous recommendation</p>	<p>1.1. Administration of aspirin is recommended in patients with AIS within 24 to 48 hours after onset. (COR: I, LOE: A)^b</p> <p>6. Aspirin is not recommended as a substitute for acute stroke treatment in patients who are otherwise eligible for IV alteplase or mechanical thrombectomy. (COR: III: Harm, LOE B-R)^b</p> <p>1.2. For those treated with IV alteplase, aspirin administration is generally delayed until 24 hours later but might be considered in the presence of concomitant conditions for which such treatment given in the absence of IV alteplase is known to provide substantial benefit or withholding such treatment is known to cause substantial risk. (COR: I, LOE: A)^b</p>
<p>4. Intravenous injection of the glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists, including abciximab, is not recommended in patients with acute ischemic stroke (LOE: Ib, GOR: A).</p>	<p>4. In general, intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists is not recommended in patients with acute ischemic stroke (LOE: Ib, GOR: A). However, intravenous and/or intra-arterial use of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists can be considered in highly selected patients who require rescue therapy during mechanical thrombectomy or emergent angioplasty/stenting, taking into account benefit and risk (LOE: IV, GOR: C)</p>	<p>Revised from the previous recommendation</p>	<p>3. The efficacy of the IV glycoprotein IIb/IIIa inhibitors tirofiban and eptifibatid in the treatment of AIS is not well established. (COR: IIb, LOE: B-R)^b</p> <p>5. The administration of the IV glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab as medical treatment for AIS is potentially harmful and should not be performed. (COR: III: Harm, LOE: B-R)^b</p>

Table 4. Continued

Previous KCPGS of 2009	Current KCPGS of 2022 ^a	Change	AHA/ASA Guidelines of 2019
	5. In patients presenting with <u>acute minor ischemic stroke (NIHSS score 0–3) or high-risk TIA (ABCD2 score ≥4), dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel initiated within 24 hours from the onset and maintained for up to 21–30 days is recommended to further reduce the risk of early recurrent stroke and major ischemic event (LOE: Ia, GOR: A)</u>	New recommendation	2. In patients presenting with minor noncardioembolic ischemic stroke (NIHSS score ≤3) who did not receive IV alteplase, treatment with dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel) started within 24 hours after symptom onset and continued for 21 days is effective in reducing recurrent ischemic stroke for a period of up to 90 days from symptom onset. (COR: I, LOE: A) ^b
			4. Ticagrelor is not recommended over aspirin for treatment of patients with minor acute stroke. (COR III: No Benefit, LOE B-R) ^b
			6. In patients with noncardioembolic ischemic stroke, treatment with triple antiplatelet therapy (aspirin+clopidogrel+dipyridamole) for secondary stroke prevention is harmful and should not be administered. (COR: III: Harm, LOE: B-R) ^c

ABCD2 score, a score to predict short-term stroke risk after TIA; AHA, American Heart Association; AIS, acute ischemic stroke; ASA, American Stroke Association; COR, class of recommendation; GOR, grade of recommendation; KCPGS, Korean Clinical Practice Guideline for Stroke; LOE, level of evidence; NIHSS, national institutes of health stroke scale; TIA, transient ischemic attack; tPA, tissue plasminogen activator

a [2.3.4. Antiplatelet agents]

b [e376, 3. General Supportive Care and Emergency Treatment 3.9. Antiplatelet treatment]

c [e393, 6. In-Hospital Institution of Secondary Stroke Prevention 6.6.1. Noncardioembolic ischemic stroke]

Recent changes in KCPGS and corresponding parts in AHA/ASA guidelines are underlined

다) 미국 지침

미국에서도 CAST 연구, IST 연구, 그리고 아스피린 치료에 대한 2014년 코크란 리뷰를¹¹⁾ 근거로 급성 증상 발현 24-48시간 이내에 아스피린 치료를 시작하도록 권고하고 있으며(권고수준 I, 근거수준 A), 정맥 알테플라제나 기계적 혈전제거술을 적용할 수 있는 환자에서는 아스피린이 덜 효과적인 치료제이므로 대체 치료로 추천되지 않는다고 권고하여(권고수준 III: Harm, 근거수준 B-R), 우리나라와 동일한 내용을 담고 있다.

2) 정맥내 혈전용해술 후 항혈전제 치료 시작 시기

가) 변경내용 - 수정됨

정맥 혈전용해술 후 항혈전제 치료를 시작하는 시기가 24시간 이후여야 한다는 이전 지침을 동일하게 권고하면서도(근거수준 Ia, 권고수준 A), ‘치료의 이익-위험 평가에 따라 필요시 정맥 tPA 투여 후 24시간 이내에 항혈전제 치료를 시작할 수 있다’는 단서 조항이 추가되었다(근거수준 III, 권고수준 B).

나) 근거

이처럼 정맥 혈전용해술을 치료받은 환자가 언제 항혈전 요법을 시행할 것인지에 대해서 ‘기존의 혈전용해술 후 24시간 이내에는 피해야 한다’는 권고보다 다소 완화된 입장을 취하고 있는데, 이는 2016년 발표된 국내에서 수행된 관찰연구¹²⁾ 결과를 근거로 전문가 그룹 합의를 거쳐 추가된 것이다. 그 동안 정맥 내 혈전용해제 치료를 실시한 후 24시간 이내에는 출혈 위험성이 증가할 수 있다는 이유로 항혈전제를 추가로 투여하지 않는 것이 원칙이었으나, 이 관찰연구 결과 재관류치료를 받은 뇌졸중 환자에서 항혈전제 조기 투여가 안전하고 유익할 수 있다고 보고되었다.

혈관재개통치료를 받은 환자 712명(정맥내 혈전용해술 단독 34%, 기계적 혈전제거술 단독 32%, 정맥내혈전용해술-기계적 혈전제거술 34%) 중 64% (456명)가 24시간 이내에 항혈전제 치료를 시작하였다. 조기 항혈전제 치료를 시작한 환자에서 전체 출혈전환 발생률이 24시간 이후 치료를 시작한 환자보다 더 낮았으며(26.8% vs. 34.4%; adjusted odds ratio (OR) [95% confidence interval (CI)], 0.56 [0.35-0.89]), 증상성 출혈전환 위험이 24시간 이후 치료를 시작한 환자에 비해 더 높지 않았다(3.3% vs. 3.1%; adjusted OR [95% CI], 0.85 [0.35-2.10]). 또한 뇌졸중 후 3개월째 modified Rankin Scale (mRS) 점수 0-1 분율도 24시간 이후에 항혈전제 치료를 시작한 환자와 비슷하였다(39.3% vs. 34.8%; adjusted OR [95% CI], 1.09 [0.75-1.59]). 전체 출혈 전환, 유증상 출혈 전환, mRS 0-1 등의 결과변수들에 대한 항혈전 요법 시작 시점의 영향은 재관류치료법에 따라 다르지 않았다.

한편 국내 관찰연구 보고 이후 해외에서도 혈전용해술 후 24시간 이내 항혈소판제 조기 투여의 안전성에 대한 다기관 관찰

연구¹³⁾가 수행되어 뇌내출혈, 위장관출혈, 병원내 사망, 재원기간 등의 이상사례 발생에 있어서 투여 시점 간에 차이가 없다는 보고도 있었다.

다) 미국 지침

미국뇌졸중학회 진료지침에서도 정맥 알테플라제로 치료받는 환자에게 아스피린 투여를 24시간 후에 시작하도록 일반적으로 권고하지만, 2016년 보고된 한국의 관찰연구를 근거로 ‘환자 상태에 따른 치료의 이익과 위험을 평가하여 알테플라제 투여 후 24시간 이내 사용을 고려할 수 있다’는 설명이 2018년에 추가되었다(권고수준: I, 근거수준: A).⁶⁾

3) 급성기 허혈성 뇌졸중 환자에서 당단백 IIb/IIIa 수용체 길항제 사용

가) 변경내용 - 수정됨

과거 지침에서 ‘압식시삽 등의 당단백 IIb/IIIa 수용체 길항제 정맥주사를 추천하지 않는다’고 했던 것을 최근 개정에서 ‘정맥내 당단백 IIb/IIIa 수용체 길항제를 일반적으로 추천하지 않는다’로 ‘압식시삽 등’의 구체적인 약물명을 삭제한 문장으로 유지하였고(근거수준 Ib, 권고수준 A), ‘기계적 혈전제거술이나 응급 혈관성형술/스텐트 시술 중 구제요법(rescue therapy)이 필요한 입선된 환자에서는 치료 이익과 위험을 평가하여 당단백 IIb/IIIa 수용체 길항제의 정맥내 및/또는 동맥내 사용을 고려할 수 있다’는 단서 조항을 추가하였다(근거수준 IV, 권고수준 C).

나) 근거

과거 지침에서는 AbESTT-II (Abxicimab in Emergent Treatment of Stroke Trial) 3상 임상연구¹⁴⁾에서 압식시삽이 위약에 비해 mRS의 유의한 개선을 보이지 않았고(32% vs. 33%; $p=0.944$), 대뇌내출혈 발생이 유의하게 증가(5.5% vs. 0.5%; $p=0.002$)했기 때문에 압식시삽 등의 당단백 IIb/IIIa 수용체 길항제 정맥주사를 추천하지 않았다. 그러나 기계적 혈전제거술로 치료받은 환자에서 혈관재개통이 불완전하거나 그 자리에 혈전이 생기면서 재폐색이 발생하여 구제요법을 필요로 하는 경우가 많은데, 이런 경우 당단백 IIb/IIIa 수용체 길항제의 효과를 평가한 관찰연구들을 근거로 ‘입선된 환자에게 구제요법으로 고려할 수 있다’는 내용을 최근 개정에 추가하였다. 약물 이름을 구체적으로 명시하지 않았지만 근거가 되는 자료들은 주로 티로피반의 치료 효과와 안전성에 대한 연구 결과들이다.

ACTUAL 관찰연구

중국의 10개 지역 21개 뇌졸중 센터를 대상으로 한 급성 전방 허혈성뇌졸중의 혈관재개통치료 등록사업(endovascular treatment for acute anterior circulation ischemic stroke, ACTUAL)에 등록된 환자 632명을 대상으로 한 코호트 관찰연구(cohort

study)¹⁵⁾이다. 1개의 뇌전방순환의 주요 동맥 폐쇄, mRS<2, NIHSS>5이면서 6시간 이내에 기계적 혈전제거술을 실시하여 혈관개통이 성공하지 못한 환자에게 구제치료로 티로피반 저용량(0.25-1.0 mg)을 동맥으로 주사했을 때, 티로피반을 사용하지 않는 경우와 비교하여 90일까지 유증상 두개내출혈(sICH) 발생이 증가하지 않았다(13.6% vs. 16.7%; OR [95% CI], 0.69 [0.36-1.31]; $p=0.26$). 90일째 사망률도 유의한 차이가 없었으나(3.2% vs. 5.4%; OR [95% CI], 0.66 [0.36-1.31]; $p=0.15$), 대동맥 죽상동맥경화(LAA)로 인한 환자의 하위그룹 분석에서는 티로피반 치료군에서 사망률이 낮았다(11.3% vs 23.4%, $p=0.042$). 결론적으로 저용량 티로피반 동맥 주사가 기계적 혈전제거술에 실패한 대혈관 허혈성뇌졸중 환자 치료에 안전하였으며 추가적인 연구를 통하여 안전성과 유효성을 정립할 필요성을 제시했다.

ASSIST 관찰연구

티로피반 ASSIST (Tirofiban for Acute Serious Stroke Due to Intracranial in situ Thrombosis) 연구¹⁶⁾는 국내에서 2011년 1월부터 2016년 2월까지 ASIAN KR (Acute Stroke due to Intracranial Atherosclerotic occlusion and Neurointervention Korean Retrospective) 등록사업에 모집된 환자 자료로부터 이루어진 관찰연구이다. 두개내 죽상경화성 협착(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS) 관련 대혈관 폐쇄(large vessel occlusion, LVO)를 가진 환자는 기계적 혈전제거술 후 구제치료 필요성이 높으며, 이에 티로피반 국소 주입의 효과와 안전성을 관찰하였다. 티로피반 치료를 받은 환자(0.5-2.0 mg, 59명)에서 치료를 받지 않은 환자(59명)에 비해 재개통 성공률이 더 높았고(81.4% vs. 42.4%; $p=0.016$), 3개월째 mRS 0-2 비율은 티로피반 치료군에서 더 높았다(52.5% vs. 32.2%; OR [95% CI], 2.991 [1.011-8.848]; $p=0.025$). 주요 뇌내출혈 발생은 티로피반 군에서 더 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(5.1% vs. 15.3%; $p=0.068$).

Baek 등의 관찰연구

국내에서 수행한 후향적 환자사례군 연구(case series study)¹⁷⁾이다. 2011년 1월부터 2020년 4월까지 기계적 혈전제거술 후 혈관성형술(선택적 스텐트 삽입술)을 실시한 두개내 죽상경화성 협착(ICAS)으로 인한 뇌졸중 환자 98명(티로피반 0.1 µg/kg/min 12시간 정맥주입군 30명과 비치치군 68명)을 관찰하였다. 티로피반 군에서 조기 재폐쇄(early reocclusion) 발생이 유의하게 낮았다(3.3%, n=1 vs. 25.0%, n=17; OR [95% CI], 9.212 [1.155-73.495]; $p=0.010$). 90일 mRS 0-2 분율(73.3%, n=22 vs. 57.4%, n=39; $p=0.133$)과 90일 사망률(0%, n=0 vs. 4.4%, n=3; $p=0.551$)은 유의한 차이가 없었다. 뇌실질내 출혈 발생(6.7%, n=2 vs. 5.9%, n=4; $p=0.999$)과 유증상 출혈 발생(0%, n=0 vs. 2.9%, n=2; $p=0.999$)에서도 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

다) 미국 지침

2019년 미국 급성기 허혈성 뇌졸중의 조기 관리 가이드라인에서는 우리나라와 마찬가지로 AbESTT 3상 임상 결과¹⁴⁾와 함께 2014년 코크란 리뷰¹⁸⁾에서 사망이나 장애의 유의한 개선 없이(OR [95% CI], 0.97 [0.77-1.22]) 유증상 두개내출혈을 뚜렷하게 증가시켰기 때문에(OR [95% CI], 4.6 [2.01-10.54]) 약심시뮬 투여를 하지 않도록 권고하고 있다(권고수준 III: Harm, 근거수준 B-R).

한편 미국 지침에서는 별도의 조항으로 ‘AIS 치료에서 티로피반 및 엡티피바타이드의 효과가 잘 확립되어 있지 않다(권고수준 IIb, 근거수준 B-R)’라고 제시하고 있다. 이에 대한 근거로서 AIS 증상발생 후 3-22시간 이내의 환자에게 티로피반으로 치료할 때의 안전성을 평가한 SaTIS (Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke) 임상연구¹⁹⁾에서 출혈 위험이 위약과 차이 없었고(OR [95% CI], 1.18 [0.66-2.06]), AIS 발생 후 3시간 이내의 환자에게 엡티피바타이드 정맥주입과 tPA를 병용할 때의 안전성을 평가한 CLEAR (Combined Approach to Lysis Utilizing Eptifibatide and rt-PA in Acute Ischemic Stroke) 임상연구²⁰⁾에서 tPA 단독투여와 비교하여 신경학적 개선 및 출혈 발생의 차이가 없었으며(1.4% vs. 8.0%; $p=0.17$), 앞으로 당단백 IIb/IIIa 수용체 길항제의 안전성과 유효성에 대한 추가적인 연구가 더 필요하다고 설명하고 있다.

4) 급성기 경증 허혈성 뇌졸중 또는 고위험 TIA에서 이중 항혈소판 요법(DAPT) 사용

가) 변경내용 – 새로운 추천

급성기 경증 허혈성 뇌졸중(NIHSS 0-3) 또는 고위험 TIA (ABCD₂≥4) 환자인 경우 조기 재발성 뇌졸중 및 주요 허혈성 사건의 위험을 줄이기 위해서 ‘아스피린과 클로피도그렐을 병용한 이중 항혈소판 요법을 사용할 수 있으며, 이는 뇌졸중 발생 후 24시간 이내에 시작하여 최대 21-30일 동안 유지하는 것이 합리적이다’는 조항이 새롭게 추가되었다(근거수준 Ia, 권고수준 A).

나) 근거

과거에는 아스피린이 AIS 환자의 조기 재발성 뇌졸중 및 사망 위험 감소 효능이 입증된 유일한 항혈전 치료제였지만 효과가 크지는 않은 편이어서, 보다 효과적인 항혈전제치료에 대한 임상연구들이 많이 진행되었고 그간 축적된 임상적 근거를 반영하여 AIS에 대한 항혈전제치료가 업데이트되었다. 클로피도그렐과 아스피린을 병용하는 DAPT를 경증 AIS 또는 고위험 TIA 환자에 대한 표준 관리 방법으로 권고하는 주요 근거는 CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Event) 연구²¹⁾와 POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke) 연구²²⁾이다.

CHANCE 임상연구

CHANCE 임상은 2009년 10월부터 2012년 7월까지 중국의 114개 기관에서 증상발생 24시간 이내의 경증 AIS (NIHSS \leq 3) 또는 고위험 TIA (ABCD $2\geq$ 4) 환자 5,170명을 대상으로 클로피도그렐(1일째 초회용량 300 mg 후 75 mg 1일 1회 90일)과 아스피린(1일째 75~300 mg 후 75 mg 1일 1회 21일) 병용투여군과 아스피린 단독투여군(1일째 75~300 mg 후 75 mg 1일 1회 90일)을 비교한 무작위배정 임상시험으로, 경증 AIS 또는 고위험군 환자에서 아스피린 단독요법에 비해 클로피도그렐과 아스피린 DAPT의 이점이 처음으로 입증된 임상시험이다. 아스피린 단독요법군에 비해 DAPT군은 1차 유효성 평가 변수인 90일째 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중 재발 위험이 유의하게 낮았으며(8.2% vs. 11.7%; hazard ratio (HR) [95% CI], 0.68 [0.57-0.81]; $p<0.001$; absolute risk reduction (ARR), 3.5%; number needed to treat (NNT),²⁹⁾, 하위분석 결과에서도 일관된 양상을 보였다. DPAT는 뇌졸중, 심근경색 또는 혈관질환에 의한 사망의 위험(8.4% vs. 11.9%; HR [95% CI], 0.69 [0.58-0.82]; $p<0.001$; ARR, 3.5%; NNT, 29) 및 허혈성 뇌졸중 위험(7.9% vs. 11.4%; HR [95% CI], 0.67 [0.56-0.82]; $p<0.001$; ARR, 3.5%; NNT, 29)도 감소시켰으며, 안전성 평가 변수인 중등도-중증 출혈 또는 출혈성 뇌졸중 발생에는 유의한 차이가 없었다(0.3% vs. 0.3%; $p=0.73$).

POINT 임상연구

POINT 임상은 2010년 5월부터 2017년 12월까지 북미, 유럽, 호주 및 뉴질랜드의 10개국 269개 기관에서 경증 AIS (NIHSS \leq 3) 또는 고위험 TIA (ABCD $2\geq$ 4) 환자 4,881명을 대상으로 한 임상시험이다. 증상 발병 후 12시간 이내에 환자를 무작위배정하고 아스피린-클로피도그렐 병용요법군(클로피도그렐 1일째 초회용량 600 mg 후 75 mg 1일1회와 아스피린 50-325 mg 90일간)과 아스피린 단독군(아스피린 50-325 mg과 위약 90일간)을 투여하면서 허혈성 뇌졸중, 심근경색 또는 허혈성 원인으로 인한 복합 사망 등을 비교하였다. 분석 결과 아스피린 단독요법에 비해 DAPT군은 일차 유효성 평가 변수인 90일째 뇌경색, 심근경색, 또는 허혈성 혈관사건으로 인한 사망 등 주요 허혈성 사건의 복합 발생률이 유의하게 낮았다(5.0% vs. 6.5%; HR [95% CI] 0.75 [0.59-0.95]; $p=0.020$; ARR, 1.5%; NNT, 67). 허혈성 뇌졸중(4.6% vs. 6.3%; HR [95% CI], 0.72 [0.56-0.92]; $p=0.01$; ARR, 1.7%; NNT, 59) 및 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중(4.8% vs. 6.4%; HR [95% CI], 0.74 [0.58-0.94]; $p=0.01$; ARR, 1.6%; NNT, 63) 각각에서도 감소했다. 하지만 주요 출혈 발생률은 DAPT군에서 유의하게 더 높았다(0.9% vs. 0.4%; HR [95% CI], 2.32 [1.10-4.87]; $p=0.02$; absolute hazard increase, 0.5%; number needed to hazard (NNH), 200). 투여기간을 비교한 사후분석에서 병용요법의 이점은 투여 처음 7일과 30일에서 유의

했으나 90일에는 감소하였고($p=0.04$ for 7일, $p=0.02$ for 30일), 주요 출혈 위험은 처음 7일보다 8-90일에서 유의하게 증가하였다($p=0.34$ for 0-7일, $p=0.04$ for 8-90일). 결론적으로 아스피린과 클로피도그렐 병용요법이 갖는 뇌졸중 재발 예방의 이점은 처음 30일 동안 가장 컸고, 출혈 부작용의 위험은 7일 이후에 더 커졌다.

CHANCE와 POINT 통합분석

CHANCE와 POINT 두 연구를 통합한 분석²³⁾ 결과 아스피린과 클로피도그렐 병용요법이 아스피린 단독요법보다 주요 허혈 사건(뇌경색, 심근경색, 혈관성 허혈 사건) 발생 위험을 유의하게 감소시켰다(6.5% vs. 9.1%; HR [95% CI], 0.70 [0.61-0.81]; $p<0.001$). 병용요법의 이점은 대부분 처음 21일에 나타났으며(5.2% vs. 7.8%; HR [95% CI], 0.66 [0.56-0.77]; $p<0.001$) 22-90일 구간에서는 뚜렷하지 않았다(1.4% vs. 1.5%; HR [95% CI], 0.94 [0.67-1.32]; $p=0.72$). 또한 병용요법은 뇌경색(6.3% vs. 8.9%; HR [95% CI], 0.69 [0.60-0.80]; $p<0.001$) 및 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중(6.5% vs. 9.1%; HR [95% CI], 0.71 [0.61-0.81]; $p<0.001$) 발생 위험에서도 유의한 감소를 보였다. 주요 출혈(0.6% vs. 0.4%; HR [95% CI], 1.67 [0.93-2.99]; $p=0.09$) 및 출혈성 뇌졸중(0.3% vs. 0.2%; HR [95% CI], 1.16 [0.52-2.60]; $p=0.71$)의 발생은 병용요법군에서 더 높았으나 유의한 차이는 아니었다. CHANCE와 POINT의 통합분석으로부터 경증 AIS나 TIA 환자에서 아스피린과 클로피도그렐의 이중 항혈소판 요법을 가능한 조기, 즉 증상 발생 24시간 이내에 시작하여 21일 동안 유지하는 것이 적절하다는 결론을 내렸다.

다) 미국 지침

2019년 업데이트된 AHA/ASA AIS 환자 조기 관리 가이드라인 ‘e376, 3.9. 항혈소판제’에서 ‘2. 정맥 알테플라제를 투여받지 않은 경증 비심장탈 색전성 허혈뇌졸중(NIHSS \leq 3) 환자의 경우 이중 항혈소판 요법(아스피린과 클로피도그렐)을 증상 발생 후 24시간 이내에 시작하여 21일간 유지하는 것이 증상 발생 후 최대 90일 동안 재발성 허혈성 뇌졸중을 줄이는 데 효과적이다(권고수준: I, 근거수준: A)’ 라고 권고하고 있다.⁶⁾ 국내 지침의 개정내용과 다른 점은 이중 항혈소판 요법의 급성기 단기 치료로서의 이점이 최대 90일이라고 명시한 점이다. 이는 지침의 근거가 되는 연구들에서 확인한 유효성 평가 변수가 치료 90일째에서의 주요 허혈 사건 발생이었기 때문에 이를 적극 반영한 것으로 보인다.

한편 앞서 요약한 2022년 개정에는 최종적으로 적용되지 않았지만, 전문가 그룹 검토 과정에서 신규추가 여부가 논의되었던 급성기 항혈전요법으로 ‘항혈소판 3제요법’, ‘티카그렐러’, ‘실로스타졸’ 사용에 대한 검토 결과와 내용을 추가로 조사하였다.

5) 항혈소판 3제요법

가) 변경내용 - 새로운 추가 없음

“급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 항혈소판 3제요법에 대한 새로운 권고사항을 추가할 필요가 있는지”의 질문에 대한 전문가 그룹 동의율이 51.4%로 합의에 도달하지 못하였으며, 즉 항혈소판 3제요법이 표준 항혈소판요법 대비 더 효과적이지는 않다는 판단이었다. 따라서 2022년 개정에서 이에 대한 권고사항을 추가하지 않기로 결정하였다.⁵⁾

나) 근거

TARDIS 임상연구

TARDIS (Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischaemic Stroke) 연구²⁴⁾는 급성 비심장탈 색전성 허혈성 뇌졸중 환자에서 항혈소판 3제요법(아스피린, 클로피도그렐, 디피리다몰)과 표준치료(클로피도그렐 단독요법 또는 아스피린+디피리다몰)의 재발 예방 효과를 비교하였다. 4개국 106개 기관에서 2009년 4월부터 2016년 3월까지 뇌졸중 발생 후 48시간 이내의 환자 3,096명을 3제요법(1,556명) 또는 표준치료(1,540명)로 무작위배정하고, 첫 30일간 배정받은 요법으로 투여한 후 31-90일에는 지역별 진료지침에 따라 치료하였다. 첫 30일간 투여한 3제요법은 ‘아스피린 300 mg 초회용량 후 50-150 mg (주로 75 mg), 클로피도그렐 300 mg 초회용량 후 75 mg 1일 1회, 디피리다몰 200 mg 1일 2회 또는 100 mg 1일 3-4회’이고, 표준치료는 ‘클로피도그렐 단독 또는 아스피린+디피리다몰을 각각 동일한 초회 및 유지용량’으로 투여하는 것이었다.

일차 유효성 평가지표인 90일째 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작의 재발 발생과 중증도에서 두 그룹 간에 차이가 없었다(6% vs. 7%; adjusted common odds ratio (cOR) [95% CI], 0.90 [0.67-1.20]; $p=0.47$). 반면 3제요법에서 출혈 발생 위험이 더 높았으며(20% vs. 9%; adjusted cOR [95% CI], 2.54 [2.05-3.16]; $p<0.0001$), 특히 중증 출혈(치명적 출혈, 주요 출혈)이 유의하게 높았다(3% vs. 1%; adjusted HR [95% CI], 2.23 [1.25-3.96]; $p=0.0063$). 중증 두개내출혈 및 중증 두개외출혈 각각도 3제요법군에서 더 많이 발생했으나 유의한 차이는 아니었다. 이처럼 출혈 발생 증가 때문에 TARDIS 연구는 최종 목표였던 4100명을 완료하지 못하고 조기에 중단되었다.

다) 미국 지침

미국의 2019년 AIS 환자 조기 관리 가이드라인 ‘e393, 6.6.1. Noncardioembolic stroke 6항’에서 TARDIS 연구를 근거로, 3제요법이 90일째 뇌졸중이나 TIA 예방에 이점이 없고 출혈 위험을 유의하게 증가시키므로 ‘의료기관내 이차예방을 위한 조기 관리로서 항혈소판 3제요법이 해로울 수 있으므로 투여하면 안 된다’는 새로운 권고사항이 추가되었다(권고수준 III: Harm, 근거수준 B-R).⁶⁾

6) 티카그렐러

가) 변경내용 - 새로운 추가 없음

“급성 허혈성 뇌졸중 환자에게 티카그렐러 사용 여부에 대한 권장사항을 포함할 필요가 있는지”의 질문에 대한 전문가 그룹 동의율이 51.4%로 합의에 도달하지 못하였다. 이는 현재까지의 임상적 정보로는 티카그렐러가 표준 항혈소판요법 대비 더 우수하지 않다는 판단이었으며, 2022년 개정에서 이에 대한 내용을 추가하지 않기로 결정하였다.⁵⁾

나) 근거

SOCRATES 임상연구

SOCRATES (Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated With Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes) 연구²⁵⁾는 경증 뇌졸중 또는 고위험 TIA 환자의 급성기 치료에서 티카그렐러와 아스피린의 효과를 비교한 다기관 무작위배정 임상시험이다. 33개국 674개 기관에서 발생 24일 이내의 경증 AIS (NIHSS \leq 5) 또는 고위험 TIA (ABCD2 \geq 4) 환자 13,199명을 대상으로 티카그렐러와 아스피린을 비교하였다. 티카그렐러군(6,589명)은 첫날 180 mg 초회투여 후 90 mg을 1일 2회 90일 동안 투약하였고, 아스피린군(6,610명)은 첫날 300 mg 초회투여 후 100 mg을 1일 1회 90일 동안 투여하였다. 티카그렐러는 아스피린과 비교하여 일차 유효성 평가지표인 90일까지 뇌졸중 재발, 심근경색증 또는 사망의 복합 지표를 유의하게 감소시키지 못하였다 (6.7% vs. 7.5%; HR [95% CI], 0.89 [0.78-1.01]; $p=0.07$). 이차 평가지표인 허혈성 뇌졸중 재발(5.8% vs. 6.7%, HR [95% CI], 0.87 [0.76-1.00]; $p=0.046$) 및 모든 뇌졸중(허혈성 및 출혈성) 재발(5.9% vs. 6.8%; HR [95% CI], 0.86 [0.75-0.99]; $p=0.03$) 발생률도 낮았지만 유의하지 않은 것으로 평가되었다. 반면 주요 출혈 발생의 위험은 두 약물에서 유의한 차이를 보이지 않았다 (0.5% vs. 0.6%; HR [95% CI], 0.83 [0.52-1.34]; $p=0.45$). 결론적으로 급성 뇌허혈 환자에서 뇌졸중 재발이나 심혈관계 사건 예방에 티카그렐러와 아스피린의 효과는 차이가 없었다.

THALES 임상연구

THALES (Acute STroke or Transient IsCHemic Attack Treated with TicAgreLor and Aspirin for PrEvention of Stroke and Death) 연구²⁶⁾는 뇌졸중 또는 고위험 TIA 환자의 급성기 치료에서 티카그렐러와 아스피린 병용요법과 아스피린 단독요법의 효과를 비교한 임상시험이다. 28개국 414개 기관에서 증상발생 24시간 이내의 경증 급성 비심장탈 허혈성 뇌졸중(NIHSS \leq 5) 또는 고위험 TIA (ABCD2 \geq 6 또는 두개내 또는 두개의 혈관 협착 50% 이상) 환자 11,016명이 참여하였다. 티카그렐러와 아스피린 병용요법군(5,523명)은 티카그렐러를 첫날 180 mg 초회투여 후 90 mg 1일 2회와 아스피린을 첫날 300-325 mg 초회투여 후 75-100 mg 1일 1회를 30일 동안 투여하고, 아스피린 단독요

법군(5,493명)은 아스피린 동일 용량과 티카그렐러 위약을 30일 동안 투여하였다. 병용요법군은 아스피린 단독요법군에 비해 일차 평가지표인 30일째 뇌졸중, 심근경색증, 사망의 발생이 더 낮았으며(5.4% vs. 6.5%; HR [95% CI], 0.83 [0.71-0.96]; $p=0.02$), 이차 지표인 허혈성 뇌졸중 발생도 유의하게 낮았다(5.0% vs. 6.3%; HR [95% CI], 0.79 [0.68-0.93]; $p=0.004$). 반면 심한 출혈(0.5% vs. 0.1%; HR [95% CI], 3.99 [1.74-9.14]; $p=0.001$), 두개내 출혈 또는 치명적 출혈(0.4% vs. 0.1%; HR [95% CI], 3.66 [1.48-9.02]; $p=0.005$) 등 출혈과 관련한 안전성 지표들은 병용요법군에서 유의하게 높게 발생하였다. THALES 연구는 2018년 1월부터 2019년 10월까지 환자를 등록하여 2020년에 결과가 발표되었기 때문에, 국내 진료지침 개정을 위한 전문가 합의 단계에서 반영되지는 못하였다.

다) 미국 지침

미국은 2019년 허혈성 뇌졸중 조기 관리 가이드라인 업데이트에서 ‘e376, 3.9. 항혈소판제 4항. 티카그렐러는 경증 급성 뇌졸중 환자의 치료를 위해 아스피린보다 우선적으로 권고되지 않는다’는 권고사항을 신설하여 포함하고 있다(권고수준 III: No Benefit, 근거수준 B-R). 다만 두 약물이 안전성 측면에서 유의한 차이가 없기 때문에 아스피린을 투여할 수 없는 뇌졸중 환자에게는 합리적인 대안이 될 수 있다고 부연하고 있다.⁶⁾

7) 실로스타졸

가) 변경내용 – 새로운 추가 없음

실로스타졸은 우리나라에서 많이 사용되는 항혈소판제로서 비심장질환 색전성 뇌졸중 또는 TIA의 이차예방 목적으로 아스피린이나 클로피도그렐을 사용하기 어려운 경우에 고려할 수 있다. 2022년 개정을 준비하는 단계에서 급성기 단기 치료를 위한 실로스타졸의 유용성을 검토하였으나 합의에 도달하지 못하였다.

나) 근거

CAIST 임상연구

CAIST (The Cilostazol in Acute Ischemic Stroke treatment) 임상시험²⁷⁾은 국내에서 수행한 무작위배정 이중맹검 임상시험으로, 실로스타졸이 아스피린과 비교하여 비열등성을 입증한 국내 임상이다. 증상 발생 48시간 이내의 급성 허혈성 뇌졸중(NIHSS≤15) 환자 458명을 대상으로 실로스타졸 200 mg 또는 아스피린 300 mg을 90일 동안 투약하여 심혈관 사건 및 출혈 부작용 등을 비교하였다. 일차 평가지표인 90일째 mRS 점수가 있는 환자 447명(실로스타졸 228명, 아스피린 219명) 중 mRS 0-2에 도달한 환자 비율이 실로스타졸군 76%, 아스피린군 75%로 실로스타졸이 아스피린과 비교하여 비열등함을 보였다(one-sided 95% CI of the proportion difference: -6.15-7.22%, $p=0.0004$ [intention-to-treat analysis]; one-side 95% CI: -9.82-

4.51%, $p=0.045$ [per-protocol analysis]). 비치명성 뇌졸중, 비치명성 심근경색증, 혈관성 사망, 기타 입원을 요하는 심혈관 사건 발생은 유사하였으며(3% vs. 4%, $p=0.41$), 출혈 발생도 유사하였다(11% vs. 13%, $p=0.43$). 이상반응은 실로스타졸군에서 더 높은 빈도로 발생하였으나 통계적으로 유의한 차이가 아니었으며(91% vs. 85%, $p=0.055$), 이상반응으로 인한 치료 중단도 두 군에서 비슷하였다(10% vs. 7%, $p=0.32$). 실로스타졸의 임상적 평가지표가 나쁘지 않았지만 최근 개정에서 급성기 치료 권고로 추가하지는 않았는데, 이는 연구대상 환자수가 많지 않았고 연구에 참여한 환자들이 대부분 경증 뇌졸중 환자였기 때문에 더 많은 연구가 필요하다고 판단했기 때문으로 보인다.

다) 미국 지침

미국 2019년 AIS 조기 관리 가이드라인에는 실로스타졸에 대한 내용이 없으며, 2021년 허혈성 뇌졸중 이차예방 가이드라인 중 ‘이차예방을 위한 항혈전제 치료’ 챕터에도 실로스타졸에 대한 내용이 없다. 다만 “2021년 이차예방 가이드라인” 중 ‘5. 다양한 병인별 관리 지침’ 중에서 실로스타졸에 대한 내용들이 언급되고 있는데, 사용을 고려할 수도 있으나 권고수준이 약하다.⁷⁾

(e392) 5.1. 두개강내 대동맥 죽상경화증: 주요 두개강내 동맥 협착이 50-99%인 환자에서 뇌졸중 재발 위험을 낮추기 위하여 아스피린이나 클로피도그렐에 실로스타졸 1일 200 mg 추가투여를 고려할 수 있으나(권고수준 IIb, 근거수준 C-LD) 이차예방에 있어서의 유용성이 확립되어 있지 않다(권고수준 IIb, 근거수준 C-EO)라고 하며, TOSS-1 연구, TOSS-2 연구, CATHARSIS 연구, CSPS 연구 하위그룹분석 결과를 근거로 제시하고 있다. TOSS-2 연구는 우리나라에서 2005년 보고된 TOSS-1 연구의 후속연구이며 457명의 환자에서 유증상 ICAS의 진행 예방 효과에 대해 ‘실로스타졸과 아스피린 병용요법’과 ‘클로피도그렐과 아스피린 병용요법’을 7개월간 투여하며 비교하였다. 두개강내 죽상경화증 협착(ICAS) 진행(OR, 0.61; $p=0.092$), 새로운 허혈성 병변 발생(18.7% vs. 12.0%; $p=0.078$), 주요 출혈 발생(0.9% vs. 2.6%; $p=0.163$)에서 두가지 병용요법 간에 유의한 차이를 보이지 못하였다.²⁸⁻³⁰⁾ CHTHARSIS (cilostazol-aspirin therapy against recurrent stroke with intracranial artery stenosis) 연구³¹⁾는 일본에서 뇌졸중 발생 2주-6개월 후의 두개강내 동맥 협착 >50%인 비심장질환 허혈성 뇌졸중 환자 165명을 대상으로 ‘실로스타졸과 아스피린 병용요법’과 ‘아스피린 단독투여’를 비교한 임상연구이며, 2년후의 IAS 진행, 모든 혈관사건 발생, mRS점수 악화, 주요 출혈 등에서 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았지만 위험요인 보정 분석에서 병용요법군의 잠재적인 유용성을 보여주었다.

(e400) 5.3. 소혈관질환성 허혈성 뇌졸중: 실로스타졸의 이차예방 유용성이 불확실하다(권고수준 IIb, 근거수준 B-R)고 설명하고 있다. CSPS 연구, CSPS II 연구에서 뇌졸중 재발 위험을

유의하게 감소시켰고 출혈 발생이 낮았지만, 아시아에서만 수행된 연구이므로 제한적인 근거라고 평가하고 있다.^{32,33)}

한편 실로스타졸은 이번 급성기 치료 효과에 대한 개정과는 별개로 이전(2012년) 국내지침에서도 특히 ‘열공성 뇌경색 환자(근거수준 Ia, 권고수준 A),’ ‘뇌출혈을 포함한 심각한 출혈 위험이 있는 환자(근거수준 Ib, 권고수준 A),’ ‘유증상 두개강내 동맥 협착 환자(근거수준 III, 권고수준 B)’에서 장기치료 이차예방을 위해서 사용할 수 있다고 권고하고 있다. 이는 CSPS2 연구, CASISP 연구에서 각각 평균 29개월, 평균 1.5년의 추적 관찰 동안 실로스타졸의 뇌졸중 재발 감소 효과를 확인한 결과를 근거로 하고 있다.³⁴⁾

CSPS 연구

2000년에 발표된 CSPS (Cilostazol Stroke Prevention Study) 연구³²⁾는 일본에서 1,052명의 뇌경색 환자에서 실로스타졸 100 mg 1일 2회 투여(526명)와 위약 대조군(526명) 사이의 뇌경색 재발률을 관찰한 연구하여, 실로스타졸 투여는 뇌출혈 증가 없이 뇌경색 이차예방에 효과적이었으며(뇌경색 재발 relative risk reduction (RRR) [CI], 41.7% [9.2-62.5%]; $p=0.015$), 특히 열공성 뇌경색 환자에서 효과적이었다. 이로부터 실로스타졸 장기투여가 뇌경색의 이차예방을 위해 효과적이고 안전하다는 결론을 내렸다.

CSPS2 연구

CSPS2 (Cilostazol for Prevention of Secondary Stroke) 연구³³⁾는 일본에서 2003년 12월부터 2006년 10월 사이에 과거 26주 이내에 뇌경색을 경험한 환자 2,757명을 대상으로 실로스타졸 100 mg 1일 2회 또는 아스피린 81 mg 1일 1회를 1.5년(평균 29개월) 동안 투여하여 뇌졸중(뇌경색, 뇌출혈, 지주막하출혈) 재발을 관찰하였다. 실로스타졸군에서 아스피린군보다 뇌졸중 재발이 낮게 발생하였고(2.76% vs. 3.71%; HR [95% CI], 0.743 [0.564-0.981]; $p=0.0357$), 출혈(뇌출혈, 지주막하출혈, 입원을 요하는 출혈) 발생도 실로스타졸군에서 더 낮았다(0.77% vs. 1.78%; HR [95% CI], 0.458, [0.296-0.711]; $p=0.0004$).

CASISP 연구

CASISP (Cilostazol as an alternative to spirin after ischaemic stroke) 연구³⁵⁾는 중국에서 1-6개월 전에 허혈성 뇌졸중을 경험한 환자 720명을 무작위배정하여 실로스타졸 100 mg 1일 2회 또는 아스피린 100 mg 1일 1회를 12-18개월 동안 투여하였다. 실로스타졸군에서 뇌졸중 재발이 낮았지만 유의한 차이는 아니었다(3.6% vs. 6.4%; HR [95% CI], 0.62 [0.30-1.26]; $p=0.185$). 뇌출혈 발생은 아스피린군에서 유의하게 많이 발생했다(1건 vs. 7건; $p=0.034$). 허혈성 뇌졸중에서 실로스타졸의 효과와 안전성에 대한 가능성을 보여주었다.

TOSS-1 연구

국내에서 실로스타졸과 아스피린 복합요법이 유증상 두개강내 동맥 협착(intracranial arterial stenosis, ICAS) 진행을 예방하는 효과를 평가한 연구이다. 135명의 환자에게 복합투여(실로스타졸 1일 100 mg 1일 2회와 아스피린 100 mg 1일 1회) 또는 아스피린 단독투여를 6개월 동안 유지하며 자기공명혈관촬영(magnetic resonance angiogram, MRA)과 경두개 도플러(transcranial Doppler, TCD)로 동맥 협착의 진행을 평가하였다. MRA 상 동맥 협착이 진행된 환자 비율이 복합투여군 6.7%, 아스피린 단독투여군 28.8%로 유의하게 낮았다($p=0.008$).^{28,29)}

나. 급성기 치료를 위한 항응고제(KCPGS 2.3.5장)

급성기 뇌졸중 치료를 위한 항응고제 사용 지침의 개정 전후 비교 및 국내 지침과 미국 지침의 비교를 표에 요약하였다(Table 5).

1) 급성기 허혈성 뇌경색 초기 항응고제 사용

가) 변경내용 - 변경 없음

허혈성 뇌경색의 초기 치료 목적으로 항응고제인 헤파린을 투여하는 것이 항혈소판제인 아스피린 투여와 비교하여 출혈 위험이 증가하는 등 유용성에 대한 근거가 부족하고(근거수준 Ia, 권고수준 A), 저분자 헤파린, 헤파리노이드의 사용을 추천하지 않는다는(근거수준 Ia, 권고수준 A) 조항이 변경 없이 이전 지침과 동일하다. 또한 정맥내 혈전용해제 투여 후 24시간 이내에 항응고제 투여를 추천하지 않는 조항(근거수준 IIa, 권고수준 B)도 변경 없이 동일하게 유지되고 있다. 이처럼 심방탕 색전성이 아닌 급성기 뇌경색의 초기 치료를 위해서는 일반적으로 항응고제 투여를 아스피린에 우선하여 추천하지 않도록 권고하고 있다.

2) 심방세동 환자에서 급성기 허혈성 뇌졸중 치료를 위한 경구 항응고제 시작 시점

가) 변경내용 - 새로운 추천

급성기 허혈성 뇌졸중과 심방세동을 함께 동반한 환자에서 뇌졸중 초기 치료 목적으로 항응고제 투여 가능성에 대한 권고조항이 신규로 추가되었다. 환자가 출혈 전환의 가능성이 낮을 것으로 예상되는 경우라면 경구 항응고제 투여를 시작하도록 권고하고, 특히 경구 항응고제 치료 시작 시기를 구체적으로 제시하고 있다. 뇌졸중 발생 후 4-14일 사이에 투여 시작하는 것이 타당하며 만약 환자가 뇌졸중 재발 위험이 높은 경우라면 뇌졸중 발생 후 5일 이내에 투여를 시작할 수 있다는 내용이 함께 추가되었다(근거수준 III, 권고수준 B). 이전 진료지침에서도 ‘심방세동(AF) 및 허혈성 뇌졸중 또는 TIA’가 있는 환자에서 뇌졸중 ‘이차예방’ 목적으로 와파린이나 새로운 경구 항응고제를 장기간 투여하도록 강하게 권고하고 있었으나,³⁶⁾ 급성기 어느 시점부터 항응고제 투여를 시작하는 것이 적절한지에 대한 국내 지침이

Table 5. Comparison of Korean Clinical Practice Guideline for Stroke (KCPGS) for anticoagulants treatment before and after revision and comparison with AHA/ASA guidelines

Previous KCPGS of 2009	Current KCPGS of 2022a	Change	AHA/ASA Guidelines of 2019
<p>1. There is no scientific evidence on the usefulness of heparin used within 48 hours of ischemic cerebral infarction. It might increase the risk of bleeding, compared with aspirin (LOE: Ia, GOR: A)</p>	<p>1. There is no scientific evidence on the usefulness of heparin used within 48 hours of ischemic cerebral infarction. It might increase the risk of bleeding, compared with aspirin (LOE: Ia, GOR: A)</p>	No change	<p>1. The usefulness of urgent anticoagulation in patients with severe stenosis of an internal carotid artery ipsilateral to an ischemic stroke is not well established. (COR: IIb, LOE: B-NR) ^b</p> <p>2. The safety and usefulness of short-term anticoagulation for nonocclusive, extracranial intraluminal thrombus in the setting of AIS are not well established. (COR: IIb, LOE: C-LD) ^b</p> <p>3. At present, the usefulness of argatroban, dabigatran, or other thrombin inhibitors for the treatment of patients with AIS is not well established. (COR: IIb, LOE: B-R) ^b</p> <p>4. The safety and usefulness of oral factor Xa inhibitors in the treatment of AIS are not well established. (COR: IIb, LOE: C-LD) ^b</p> <p>5. Urgent anticoagulation, with the goal of preventing early recurrent stroke, halting neurological worsening, or improving outcomes after AIS, is not recommended for treatment of patients with AIS. (COR III: No Benefit, LOE A) ^b</p>
<p>2. LMWH or heparinoids is not recommended as an early treatment of cerebral infarction (LOE: Ia, GOR: A)</p>	<p>2. LMWH or heparinoids is not recommended as an early treatment of cerebral infarction (LOE: Ia, GOR: A)</p>	No change	
<p>3. Use of anticoagulants within 24 hours of intravenous tPA administration is not recommended (LOE: IIa, GOR: B)</p>	<p>3. Use of anticoagulants within 24 hours of intravenous tPA administration is not recommended (LOE: IIa, GOR: B)</p>	No change	
<p>4. For patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation, it is recommended to start oral anticoagulation when the risk of hemorrhagic transformation is expected to be low. It may be reasonable to start oral anticoagulation between 4 and 14 days after stroke onset. However, in patients with high risk of recurrent stroke and low risk of hemorrhagic transformation, oral anticoagulation might be initiated within 5 days from stroke onset (LOE: III, GOR: B)</p>	<p>4. For patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation, it is recommended to start oral anticoagulation when the risk of hemorrhagic transformation is expected to be low. It may be reasonable to start oral anticoagulation between 4 and 14 days after stroke onset. However, in patients with high risk of recurrent stroke and low risk of hemorrhagic transformation, oral anticoagulation might be initiated within 5 days from stroke onset (LOE: III, GOR: B)</p>	New recommendation.	<p>1. For most patients with an AIS in the setting of atrial fibrillation, it is reasonable to initiate oral anticoagulation between 4 and 14 days after the onset of neurological symptoms. (COR: IIa, LOE: B-NR) ^c</p>

AHA, American Heart Association; AIS, acute ischemic stroke; ASA, American Stroke association; COR, class of recommendation; GOR, grade of recommendation; KCPGS, Korean Clinical Practice Guideline for Stroke; LMWH, low molecule weight heparin; LOE, level of evidence; TIA, transient ischemic attack; tPA, tissue plasminogen activator

a [2.3.5. Anticoagulants]

b [e378, 3. General Supportive Care and Emergency Treatment 3.10. Anticoagulant treatment]

c [e394, 6. In-Hospital Institution of Secondary Stroke Prevention 6.6.2. Atrial Fibrillation]

Recent changes in KCPGS and corresponding parts in AHA/ASA guidelines are underlined

최근까지 없었다가 2022년 개정에서 급성기 뇌졸중 발생 후 ‘조기 치료’ 목적으로 투여를 시작하는 시점을 제시한 것이다.

나) 근거

RAF 관찰연구

RAF (Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation) 연구³⁷⁾는 유럽과 아시아 29개 기관에서 등록된 심방세동을 가진 급성뇌경색 환자 1,029명에 대한 코호트연구이며, 항응고제의 종류(경구 항응고치료 단독요법, 저분자헤파린치료 단독요법, 저분자헤파린치료 후 경구 항응고치료하는 bridging 요법)와 치료시작 시점에 따른 허혈성 사건 및 출혈 위험도를 평가하였다. 뇌졸중 중증도 NIHSS 평균점수는 9.2 ± 7.3 점이었는데, 항응고치료군(766명)이 항응고치료를 받지 않은 군(263명)보다 중증도가 낮았다. 항응고치료 종류별 뇌신경 장애 정도는 mRS ≥ 3 인 환자 비율이 경구 항응고치료군 39.7%, 저분자헤파린치료군 72.3%, bridging 치료군 32.6%, 항응고치료 하지 않은 군 73.7%였다. 90일째 복합 사건(뇌졸중, 일과성뇌허혈발작, 유증상전신색전증, 유증상뇌출혈, 또는 주요두개강외출혈) 발생률은 경구 항응고제군에서 약7%로 가장 낮았고, 저분자헤파린군 16.8%, bridging치료군 12.3%, 항응고치료를 하지 않은 군 14.4%였다($p=0.003$). 치료시작 시점은 뇌졸중 발생 후 4-14일 사이에 항응고치료를 시작한 환자들이 항응고치료를 하지 않거나 4일이전 또는 14일 이후 치료를 시작한 환자들보다 사건 발생과 뇌내출혈 발생이 유의하게 낮았으며, 특히 4일이전 치료 시작과 비교하여 복합 사건 발생(adjusted HR [95% CI], 0.53 [0.30-0.93]; $p=0.025$), 허혈성 사건 발생(0.43 [0.19-0.97]; $p=0.043$)이 유의하게 낮았고, 유증상 뇌내출혈 발생(0.39 [0.12-1.19]; $p=0.09$)도 통계적 유의성은 없지만 낮았다. 경구 항응고제 치료군만 분석해도 뇌졸중 발생 후 4-14일이 가장 적절한 치료시작 시점이었다.

CROMIS-2 관찰연구

CROMIS-2 (Clinical Relevance Of Microbleeds In Stroke-2) 연구³⁸⁾는 뇌경색 또는 TIA 환자 1,490명을 대상으로 경구 항응고제 치료를 분석한 전향적 관찰연구이며, 사후분석으로 경구 항응고제 치료 시작시점을 조기치료군(358명, 발생 후 0-4일 사이에 치료 시작)과 지연치료군(997명, 5일 이후 치료 시작)으로 나누어 90일째 혈관사건 발생률을 비교하였다. 지연치료군에 비해 조기치료군의 NIHSS 점수가 낮았고(median [IQR], 2 [1-4] vs. 6 [3-11]) 새로운 경구 항응고제(NOAC)를 사용한 환자 비율이 더 높았다(46% vs 35%). 90일째 복합사건(뇌경색, 뇌출혈, 일과성뇌허혈발작, 또는 사망)은 조기치료군에서 낮았으나 통계적 유의성은 없었다(2% vs. 5%; adjusted OR [95% CI], 1.17 [0.48-2.84]; $p=0.736$). 유증상 두개내출혈 발생은 조기치료군에서는 없었고 지연치료군에서 2명 있었다.

SAMURAI-NVAF 관찰연구

SAMURAI-NVAF (SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation)³⁹⁾는 급성 뇌경색으로 입원 중 경구 항응고치료를 시작한 환자를 대상으로 한 일본의 다기관 관찰연구로 2016년에 보고되었다. 와파린 투여군(662명)과 non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) 투여군(475명; 다비가트린 205명, 리바록사반 245명, 아픽사반 25명)의 뇌졸중 또는 전신색전증, 주요 출혈 발생률을 비교하였다. 와파린군과 NOAC군의 뇌경색 후 항응고치료 시작 시점은 각각 3일(IQR 1-8)과 4일(IQR 2-7)이었고, NIHSS 점수 중앙값은 각각 11 (4-20)점, 4 (1-13)점이었다. 와파린군과 NOAC군에서 90일 동안 뇌졸중 또는 전신색전증 발생률은 유의한 차이가 없었으며(3.06% vs. 2.84%; adjusted HR [95% CI], 0.96 [0.44-2.04]), 주요출혈 발생률은 NOAC군에서 낮았으나 통계적 유의성은 없었다(2.61% vs. 1.11%; adjusted HR [95% CI], 0.63 [0.19-1.78]). 두개강내출혈도 NOAC군에서 낮았지만 통계적 유의성은 없었다(1.00% vs. 0.23%; HR [95% CI], 0.17 [0.01-1.15]).

SAMURAI-NVAF 후속연구

SAMURAI-NVAF 연구진은 후속연구⁴⁰⁾에서 비판막성 심방세동이 있는 허혈성 뇌졸중 환자에서 직접작용 경구항응고제(direct oral anticoagulants, DOAC) 치료 조기시작과 지연시작을 비교하여 2020년에 발표하였다. DOAC 조기치료군(223명, 급성뇌경색 또는 일과성뇌허혈발작 후 0-3일째 치료시작, 중앙값 2일[1-3])과 NOAC 지연치료군(229명, 4일 이후 치료시작, 중앙값 6일[5-9]) 비교하였다. 지연치료군에 비해 조기치료군의 뇌졸중 중증도가 낮았고 뇌경색 크기도 작았다. 두 군에서 2년 뇌졸중 또는 전신색전증(HR [95% CI], 0.86 [0.47-1.57]), 주요출혈(1.39 [0.42-4.60]), 사망(0.61 [0.28-1.33]) 발생률은 유의한 차이를 보이지 않았다. 성향점수를 매칭한(propensity score matching) 코호트 분석에서 90일 뇌졸중 또는 전신색전증 발생률이 조기치료군 4.2%, 지연치료군 2.6%였다(HR [95% CI], 1.49 [0.48-4.64]). 두 치료군에서 사망은 각각 2명씩 발생하였고, 뇌내출혈은 조기치료군에서는 없었으나 지연치료군 중 1명에서 발생하였다. 이로부터 뇌졸중이 중증이 아니면서 특히 색전증 재발 위험이 높은 환자인 경우 항응고제의 조기 치료를 늦출 필요가 없다고 보고하였다.

Triple AXEL 연구

Triple AXEL (Acute Stroke With Xarelto to Reduce Intracranial Hemorrhage, Recurrent Embolic Stroke, and Hospital Stay) 연구⁴¹⁻⁴³⁾는 비판막성 심방세동이 있는 급성기 뇌졸중 환자에서 항응고제 치료시 출혈전환(hemorrhagic transformation, HT)과 관련된 위험인자를 확인하기 위하여 우리나라 14개 기관에서 2014년 4월에서 2015년 12월 사이에 환자를 등록한 무작

위배정 다기관 2상 임상시험이다. 심방세동과 관련된 경증 급성 뇌경색 발생 5일 이내 환자 195명을 리바록사반군(1일 10 mg 5일 투여 후 매일 15 mg 또는 20 mg)과 와파린군(목표 INR 2.0-3.0, INR 1.7 도달할 때까지 아스피린 1일 100 mg 병용)으로 무작위배정하여 4주간 투여하였다. 일차 평가지표는 4주째 MRI에서 새로운 허혈 병변 또는 두개강내출혈 발생분율이었는데, 리바록사반군과 와파린군에서 차이가 없었다(49.5% vs. 54.5%; RR [95% CI], 0.91 [0.69-1.12]; $p=0.49$). 두 군의 새로운 허혈 병변(29.5% vs. 34.5%, RR [95% CI], 0.83 [0.54-1.26]; $p=0.38$) 및 새로운 두개내출혈 병변(31.6% vs. 28.7%, RR [95% CI], 1.10 [0.70-1.71]; $p=0.68$) 발생도 유사하였다. 심방세동과 관련된 뇌경색은 양군에서 1건(1.1%)씩 발생하였으며, 두개강내출혈은 모두 무증상 출혈 전환이었다. 리바록사반군에서 와파린군보다 재원기간이 감소하였다(중앙값 [IQR], 4일[2.0-6.0] vs. 6일[4.0-8.0]; $p<0.001$). Triple AXEL 연구 결과로부터 경증 뇌경색 환자에서 경구 항응고치료를 5일 이내 초기에 시작하는 것이 안전하며 조기 뇌졸중 재발률도 낮다는 것을 확인하였다.

다) 미국 지침

2019년 미국 급성 허혈성 뇌졸중 환자의 조기 관리 가이드라인에서 신경학적 증상이 시작된 후 4~14일 사이에 경구 항응고제를 시작하는 것이 적절하다고 명시하고 있다(6.6.2 이차예방 Atrial fibrillation 1항, COR IIa, LOE B-NR).⁶⁾ 이에 대한 근거로 우리나라와 마찬가지로 RAF 코호트연구³⁷⁾에서 90일까지 복합사건(뇌졸중, TIA, 전신색전증, 유증상 두개강내출혈, 주요 두개강외출혈) 발생 등 결과지표에서 항응고제치료를 뇌졸중 발생 후 4-14일에 시작한 경우 4일이전에 시작한 군과 비교하여 우수하였고(adjusted HR [95% CI], 0.53 [0.30-0.93]; $p=0.025$), 심방세동과 경증-중등도 AIS (NIHSS <9) 또는 TIA 환자를 대상으로 한 관찰연구⁴⁴⁾에서 증상발생 후 14일 이내에 리바록사반 치료를 시작하고 7일 추적관찰 가능한 50명의 환자에서 유증상 출혈전환이 발생하지 않거나(25명) 안정적(18명) 또는 무증상(5명)이었으며 이로부터 리바록사반을 14일 이내에 시작하는 것이 안전하다는 결과를 활용하였다.

한편 2018 유럽심장리듬협회(European Heart Rhythm Association)는 합의 기반으로 신경학적 증상의 중증도와 출혈 여부에 따라 NOAC 투여 시작 시점에 대한 권장 사항을 제공하고 있는데, TIA 환자는 1일 이후, 경증은 3일 이후, 중등증은 6-8일 이후, 중증 환자는 12-14일 이후에 NOAC 치료를 시작하도록 권고하고 있으며,⁴⁵⁾ 이를 참고로 “1-3-6-12일” 방법에 따라 TIA 환자는 1일, 경증(NIHSS<8) 환자는 3일, 중등증(NIHSS 8-16) 환자는 6일, 중증(NIHSS>16) 환자는 12일을 환자 치료에 적용하고 있다.

위와 같은 연구들을 통하여 심방세동 환자에서 뇌경색 또는 일과성 뇌허혈 발작 후 NOAC 치료를 초기에 시작하는 것이 비

교적 안전하고 효과가 있을 것으로 보고되고 국내외 진료지침에 반영되었으나, 연구에 포함된 환자들의 중증도가 낮았거나 환자 선택편향의 제한점을 갖고 있었다. 하지만 이러한 개념증명(proof of concept) 연구결과로부터 대규모 확증 임상연구들이 제안되었으며 최근에 그 결과들이 연이어 발표되어 심방세동이 있는 급성 뇌경색 환자에서 NOAC 치료 시작이 적절한 시점에 대한 추가적인 정보를 제공하고 있다. 2019년 미국 지침 개정과 2022년 한국 지침 개정에 직접 활용되지는 않았으나, ELAN, OPTIMAS, TIMING, START 등 최근에 수행된 연구 결과들이 심방세동-급성뇌경색 환자에서 NOAC 치료 시작시점에 대한 보다 수준 높은 근거로서 향후 각국의 가이드라인에 반영될 것으로 예상된다.

ELAN 연구

ELAN (Early Versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-ischaemic Stroke Patients with Atrial fibrillation) 연구⁴⁶⁾는 급성 허혈성 뇌졸중과 비판막성 심방세동 환자에서 DOAC의 조기시작과 지연시작을 비교한 무작위배정, 공개, 다기관 임상시험으로, 유럽 등 지역 90개 기관에서 2,013명의 환자를 모집하였다. 이 연구는 항혈소판제 치료를 받고 있는 환자는 제외하였다. 조기시작군(1,006명)은 경증(minor)-중등도(moderate) 뇌졸중은 발생 48시간 이내에, 중증(major) 뇌졸중은 7일 이내에 치료를 시작하고, 지연시작군(1,007명)은 경증 뇌졸중은 4일 이내, 중등도 뇌졸중은 7일 이내, 중증 뇌졸중은 14일 이내에 DOAC 치료를 시작하였다. 30일까지 복합사건(허혈성 뇌졸중 재발, 전신 색전증, 주요 두개강외출혈, 유증상 두개강내출혈, 혈관성사망) 발생이 조기시작군에서 더 낮았으며 우월성이나 비열등성에 대한 통계적 검정은 실시하지 않았다(2.9% vs. 4.1%; risk difference [95% CI], -1.18% [-2.84, 0.47]). 허혈성 뇌졸중 재발은 30일까지 1.4% vs. 2.5%; OR [95% CI], 0.57 [0.27-1.07], 90일까지 1.9% vs. 3.1%; OR [95% CI], 0.48 [0.14-1.42]로 보고되었다. 30일까지 두개강내출혈은 두 군 모두 0.2%로 발생하였다. 이로부터 DOAC 치료의 조기시작과 지연시작 두 방법이 유사한 효과를 가지는 적절한 치료방법이라고 평가하였다.

OPTIMAS 연구

OPTIMAS (The OPTimal TIMing of Anticoagulation after acute ischemic Stroke) 연구⁴⁷⁾는 영국에서 심방세동 환자의 허혈성 뇌졸중 환자에게 DOAC 치료 조기시작(4일 이내)과 지연시작(7-14일)을 비교하기 위하여 2019년부터 3,478명의 환자 모집을 목표로 진행되고 있는 4상 임상연구이다. 90일 동안의 뇌졸중 재발과 출혈 발생 등을 평가하고 3% point 마진을 기준으로 비열등성 분석을 계획하고 있으며 조만간 최종 결과가 발표될 것으로 예상된다.

TIMING 연구

TIMING (Timing of oral anticoagulant therapy in acute ischemic stroke with atrial fibrillation) 연구^{48,49)}는 스웨덴에서 뇌졸중 발생 72시간 이내의 환자 3,000명을 목표로 NOAC의 조기시작(4일 이내)과 지연시작(5-10일)을 비교한 연구이다. 일차 평가 지표인 90일 동안의 허혈성 뇌졸중 재발과 유증상 뇌내출혈, 모든 사망 발생을 비교한 결과, 조기시작군이 지연시작군 대비 3% point 마진을 기준으로 비열등함을 보였으나 우월하지는 않았다 (6.89% vs. 8.68%; risk difference [95% CI], -1.79% [-5.31, 1.74]; $p_{\text{non-inferiority}}=0.004$, $p_{\text{superiority}}=0.380$). TIMING 연구는 목표 환자수를 채우지 못하고 조기종료 되었으나, NOAC의 조기치료가 뇌졸중 재발을 예방에 최소한 비열등한 선택으로 고려될 수 있음을 보여준다.

START 연구

START (Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation After Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation) 연구⁵⁰⁾는 비판막성 심방세동과 뇌졸중 환자에서 NOAC 투여 시작시점을 비교하기 위한 response-adaptive randomized (RAR) 디자인의 3상 임상연구이다. 경중-중등도 뇌졸중(1,000명)과 중증 뇌졸중(500명)으로 구분하여, 경중-중등도 환자는 3, 6, 10, 14일에 치료시작, 중증 환자는 6, 10, 14 또는 21일에 치료를 시작하는 각각 4가지 군으로 나누어 치료하면서 30일째 복합 허혈사건 또는 출혈 발생을 비교할 계획이며, 아직 최종 결과가 보고되지 않았다.

고 찰

뇌졸중의 재발 위험은 일과성 허혈발작(TIA) 또는 뇌경색 후 급성기에 가장 높으며, 유발기전에 따른 적절한 항혈전제 선택이 뇌경색의 이차 예방에 도움이 되지만 각각의 기전에 맞는 적절한 항혈전제에 대한 연구는 지금도 계속 이루어지고 있으며, 현재까지는 심장탐색전증에 의한 뇌경색의 예방을 위해서는 일반적으로 항응고제가 권고되고 비심장탐색전증인 경우에는 항혈소판제를 사용하는 것이 권고된다.

2022년 뇌졸중 진료지침의 개정으로 급성 경미한 뇌졸중(AIS)이나 TIA가 있고 재발 위험이 높은 환자에서 21-30일 사이의 단기 이중 항혈소판 요법(DAPT)이 새롭게 추천되었는데, 미국에서는 21일 투여시 90일까지의 재발 방지 효과를 인정하고 있다. 이처럼 비슷한 근거 자료로부터도 국가마다 환자의 특성이나 의료 실정을 고려하여 세부적인 권고내용이 다를 수 있으며, 향후 다양한 임상연구들이 이루어짐에 따라 맞춤형 항혈소판 치료를 위한 보다 정밀한 제공될 수도 있을 것이다.

국내 지침에서 DAPT는 급성기 단기 치료 목적으로만 권고하고 있고 장기 이차예방의 경우 효과에 대한 근거가 충분하지 않으며 출혈의 위험성 때문에 권고하고 있지 않다. 현재 장기 이차

예방 목적의 항혈소판제 치료법으로는 아스피린(심장탐색전증을 제외한 모든 경우; 근거수준 Ia, 권고수준 A), 클로피도그렐/아스피린/아스피린+디피리다몰(근거수준 Ib, 권고수준 A), 티클로피딘(호중구감소증 주의; 근거수준 Ib, 권고수준 A), 실로스타졸(비심인성 특히 열공성 뇌경색; 근거수준 Ia, 권고수준 A), 트리플루잘(아스피린이나 클로피도그렐을 사용하기 어려운 경우; 근거수준 Ib, 권고수준 A), 실로스타졸 또는 트리플루잘(심각한 출혈 위험이 있는 환자; 근거수준 Ib, 권고수준 A)을 추천하고 있으며, 심장탐색전증 외에는 경구용 항응고제보다 항혈소판제를 우선 권고한다(근거수준 Ia, 권고수준 A). 이차예방을 위한 항응고제 치료는 색전증의 위험이 높은 심장질환을 동반한 허혈성 뇌졸중 환자에서 INR 2.0-3.0을 목표로 하는 와파린 투여를 권장하면서(근거수준 III, 권고수준 C), 심방세동, 울혈성심부전, 급성심근경색, 심장판막질환 등 특정질환에서 상황별로 와파린, 새로운 경구 항응고제(NOAC), 아스피린 병용 등을 추천하고 있다.⁵¹⁾

한편 2022년 진료지침 개정에서 급성기 치료 목적의 DAPT 사용을 추가하기 이전에도 아스피린과 클로피도그렐의 병용투여를 설명하는 조항이 있었는데, 대혈관 협착-폐쇄질환 중 '두개강의 경동맥협착(extracranial carotid artery stenosis) 환자에게 스텐트 설치술을 시술할 때 치료효과를 높이기 위해서 설치술 직전과 시술 후 최소 1개월 이상 동안 두 약물 병용투여를 유지'하는 것을 추천하고 있다(근거수준 IIb, 권고수준 B).⁵²⁾ 이는 CARESS (Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis) 연구 결과를 근거로 하고 있는데, CARESS 연구는 유럽 4개국 11개 기관에서 수행된 무작위 배정 이중맹검 임상시험으로 유증상 경동맥협착에서 DAPT의 색전증 감소 효과를 평가한 연구이다. 클로피도그렐 병용요법(클로피도그렐 첫날 초회용량 300 mg 후 75 mg 1일 1회와 아스피린 75 mg 1일 1회 7일) 또는 아스피린 단독요법(75 mg 1일 1회 7일) 투여 후 경동맥 도플러 초음파로 비교한 결과 7일째 미세색전신호(microembolic signals, MES) 양성 비율이 아스피린+클로피도그렐 병용요법군에서 유의하게 낮았다(43.8% vs. 72.7%; RRR [95% CI], 39.8% [13.8-58.0]; $p=0.0046$; ITT 분석). 뇌졸중과 TIA 재발은 각각 병용요법군에서 0건, 4건, 아스피린군에서 4건, 7건이었으며, 모든 출혈 발생은 각각 2건, 1건으로 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다. CARESS 연구에서 최근 유증상 경동맥 협착을 경험한 환자에서 아스피린과 클로피도그렐 병용요법이 색전 생성을 감소시키는데 보다 효과적이라는 사실을 확인하였다.⁵³⁾

급성기 치료 지침 중 항응고제 치료와 관련한 중요 개정사항으로 심방세동과 허혈성 뇌졸중 또는 TIA를 동반한 환자에서 항응고치료 시작 시점이 구체적으로 제시된 것이다. 이전 진료지침에서도 심방세동 환자에서 급성 허혈성 뇌졸중이 발생했을 때 이차예방 목적으로 와파린이나 NOAC를 장기간 투여하도록 강

하게 권고하고 있었으나(3.3.3.1),³⁶⁾ 급성기 어느 시점부터 항응고제 투여를 시작하는 것이 적절한지에 대한 지침이 최근까지 없었다가 2022년 개정에서 급성기 뇌졸중 발생 후 ‘조기 치료’ 목적으로 투여를 시작하는 시점을 제시하였다. 심방세동에 의한 뇌졸중에서 경구 항응고제의 장기 투여가 뇌졸중 이차예방에 효과가 분명함에도 과거에는 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 와파린 투여를 평가한 임상연구가 없었거나 피험자 선정에서 뇌졸중 발생 후 7-30일 이내의 초기 환자를 제외한 연구들이었기 때문에, 뇌졸중 발생 후 언제부터 투여하면 적절한지를 뒷받침할 수 있는 임상적 근거가 충분하지 못했다.⁵⁴⁻⁵⁷⁾ 최근 여러 관찰연구와 무작위배정 임상시험을 통하여 ‘급성뇌경색 또는 TIA를 동반한 심방세동 환자’에서 경구 항응고제 조기 투여의 유효성과 안전성이 보고되었으며 이를 근거로 하여 2022년 개정에서 새로운 조항으로 추가하였다.

국내에서 뇌졸중 진료지침 초판이 발간되었을 때는 대부분의 임상 근거들이 외국의 연구결과를 바탕으로 하고 있었으나 점차 국내에서 우리나라 환자들을 대상으로 한 연구들이 활발하게 진행되어 이를 반영한 내용들이 많이 추가되고 있다. 향후 개정에서는 보다 많은 국내 자료들이 반영되어 우리나라 환자들에게 보다 유용한 지침으로 활용될 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

급성기 정맥 혈전용해술로 치료받은 환자에서 항혈전치료를 일반적으로 24시간 후까지 연기하는 것이 권장되지만, 치료의 유익성과 위험을 판단하여 24시간 이내에 시작할 수 있다. 일반적으로 급성기 허혈성 뇌졸중 환자에게 정맥내 당단백 IIb/IIIa 수용체 길항제를 추천하지 않지만, 국내 지침에서는 구조요법이 필요한 엄선된 환자에서 유익성과 위험을 판단하여 사용을 고려할 수 있다. 비심인성 경증 허혈성 뇌졸중 또는 고위험 TIA 환자에게 아스피린-클로피도그렐 병용 이중 항혈소판 요법을 뇌졸중 발생 후 24시간 이내에 시작하여 최대 21-30일 동안 유지하는 것이 추천된다. 심방세동이 있는 환자에서 뇌졸중 발생 후 4-14일 사이에 경구 항응고제 투여를 시작하는 것이 타당하며, 재발 위험이 높고 출혈 전환 위험이 낮은 경우 5일 이내에 시작할 수 있다. 주요 임상연구를 근거로 진료지침이 개정됨에 따라 환자 상태에 따른 맞춤치료를 통하여 최상의 치료 결과를 도출하는데 도움이 될 것으로 기대된다.

이해 상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

References

1. Clinical Research Center for Stroke and Korean Stroke Society. Korean clinical practice guideline for stroke. Available from <https://www.stroke.or.kr/guidelines/>. Accessed February 10, 2024.
2. Health Insurance Review and Assessment Service. 2022 cerebrovascular disease treatment status. Available from <https://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA020041000100&brdScnBltno=4&brdBltno=10980>. Accessed February 18, 2024.
3. Korean Stroke Registry. KSR annual report 2023. Available from http://www.strokedb.or.kr/report/file_download.asp?f_type=report&filename=KSR_Annual_Report_2023_Kor_20230406.pdf. Accessed February 18, 2024.
4. Cho HJ, Kang TH. Pharmacological secondary prevention of ischemic stroke. *Brain & NeuroRehabilitation* 2014;7(2):10.
5. Park HK, Ko SB, Jung KH, *et al.* 2022 update of the Korean clinical practice guidelines for stroke: Antithrombotic therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *J Stroke* 2022;24(1):166-75.
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50(12):e344-e418.
7. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, *et al.* 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52(7):e364-e467.
8. 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(9066):1641-9.
9. 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(9065):1569-81.
10. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, *et al.* 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(6):1240-9.
11. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(3):Cd000029.
12. Jeong H, Kim BJ, Yang MH, Han M, Bae H, Lee S. Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment. *Neurology* 2016;87(10):7.
13. Wells DA, Davis LK, Saeed O, *et al.* Safety of early antiplatelet administration in patients with acute ischemic stroke treated with alteplase (SEAPT-24). *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022;31(12):106868.
14. Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, *et al.* 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(1):87-99.
15. Zhang S, Hao Y, Tian X, *et al.* Safety of intra-arterial tirofiban administration in ischemic stroke patients after unsuccessful mechani-

- cal thrombectomy. *J Vasc Interv Radiol* 2019;30(2):141-7 e1.
16. Kim YW, Sohn SI, Yoo J, *et al.* Local tirofiban infusion for remnant stenosis in large vessel occlusion: Tirofiban assist study. *BMC Neurol* 2020;20(1):284.
 17. Baek BH, Yoon W, Lee YY, Kim SK, Kim JT, Park MS. Intravenous tirofiban infusion after angioplasty and stenting in intracranial atherosclerotic stenosis-related stroke. *Stroke* 2021;52(5):1601-8.
 18. Ciccone A, Motto C, Abraha I, Cozzolino F, Santilli I. Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(3):Cd005208.
 19. Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, *et al.* Safety of tirofiban in acute ischemic stroke: The SaTIS trial. *Stroke* 2011;42(9):2388-92.
 20. Pancioli AM, Broderick J, Brott T, *et al.* The combined approach to lysis utilizing eptifibatid and rt-PA in acute ischemic stroke: The CLEAR stroke trial. *Stroke* 2008;39(12):3268-76.
 21. Wang Y, Wang Y, Zhao X, *et al.* Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369(1):11-9.
 22. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, *et al.* Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379(3):215-25.
 23. Pan Y, Elm JJ, Li H, *et al.* Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack: A pooled analysis of clopidogrel in high-risk patients with acute non-disabling cerebrovascular events (CHANCE) and platelet-oriented inhibition in new tia and minor ischemic stroke (POINT) trials. *JAMA Neurol* 2019;76(12):1466-73.
 24. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, *et al.* Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): A randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018;391(10123):850-9.
 25. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, *et al.* Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;375(1):35-43.
 26. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, *et al.* Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;383(3):207-17.
 27. Lee YS, Bae HJ, Kang DW, *et al.* Cilostazol in acute ischemic stroke treatment (CAIST trial): A randomized double-blind non-inferiority trial. *Cerebrovasc Dis* 2011;32(1):65-71.
 28. Kwon SU, Cho Y-J, Koo J-S, *et al.* Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2005;36(4):782-6.
 29. Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, *et al.* Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: The multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2005;36(4):782-6.
 30. Kwon SU, Hong KS, Kang DW, *et al.* Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke* 2011;42(10):2883-90.
 31. Uchiyama S, Sakai N, Toi S, *et al.* Final results of cilostazol-aspirin therapy against recurrent stroke with intracranial artery stenosis (CA-THARSIS). *Cerebrovasc Dis Extra* 2015;5(1):1-13.
 32. Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, *et al.* Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000;9(4):147-57.
 33. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, *et al.* Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): An aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010;9(10):959-68.
 34. Clinical Research Center for Stroke and Korean Stroke Society. Korean clinical practice guidelines for stroke (summary). Available from <https://www.stroke.or.kr/guidelines/>. Accessed February 10, 2024.
 35. Huang Y, Cheng Y, Wu J, *et al.* Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: A randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* 2008;7(6):494-9.
 36. Clinical Research Center for Stroke and Korean Stroke Society. Korean clinical practice guideline for stroke: Antithrombotic therapy of cardioembolic stroke or TIA; 3.3.3.1. Atrial fibrillation. Available from <https://www.stroke.or.kr/guidelines/view.php?sid=100>. Accessed February 10, 2024.
 37. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, *et al.* Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: Effect of anticoagulation and its timing: The RAF study. *Stroke* 2015;46(8):2175-82.
 38. Wilson D, Ambler G, Banerjee G, *et al.* Early versus late anticoagulation for ischaemic stroke associated with atrial fibrillation: Multi-centre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(3):320-5.
 39. Arihiro S, Todo K, Koga M, *et al.* Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: The samurai-nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke* 2016;11(5):565-74.
 40. Mizoguchi T, Tanaka K, Toyoda K, *et al.* Early initiation of direct oral anticoagulants after onset of stroke and short- and long-term outcomes of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2020;51(3):883-91.
 41. Lee SH, Hong KS, Lee JS, *et al.* Prediction of hemorrhagic transformation in patients with mild atrial fibrillation-associated stroke treated with early anticoagulation: Post hoc analysis of the Triple AXEL trial. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;174:156-62.
 42. Hong KS, Choi YJ, Kwon SU, Triple AI. Rationale and design of Triple AXEL: Trial for early anticoagulation in acute ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Int J Stroke* 2015;10(1):128-33.
 43. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, *et al.* Rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;74(10):1206-15.
 44. Gioia LC, Kate M, Sivakumar L, *et al.* Early rivaroxaban use after cardioembolic stroke may not result in hemorrhagic transformation: A prospective magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2016;47(7):1917-9.
 45. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, *et al.* The 2018 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(16):1330-93.
 46. Fischer U, Trelle S, Branca M, *et al.* Early versus late initiation of direct oral anticoagulants in post-ischaemic stroke patients with atrial fibrillation (ELAN): Protocol for an international, multicentre, randomised-controlled, two-arm, open, assessor-blinded trial. *Eur Stroke J* 2022;7(4):487-95.
 47. Best JG, Arram L, Ahmed N, *et al.* Optimal timing of anticoagulation after acute ischemic stroke with atrial fibrillation (OPTIMAS): Protocol for a randomized controlled trial. *Int J Stroke* 2022;17(5):583-9.

48. Oldgren J, Asberg S, Hijazi Z, *et al.* Early versus delayed non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy after acute ischemic stroke in atrial fibrillation (TIMING): A registry-based randomized controlled noninferiority study. *Circulation* 2022;146(14):1056-66.
49. Correction to: Early versus delayed non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy after acute ischemic stroke in atrial fibrillation (TIMING): A registry-based randomized controlled noninferiority study. *Circulation* 2022;146(19):e279.
50. King BT, Lawrence PD, Milling TJ, Warach SJ. Optimal delay time to initiate anticoagulation after ischemic stroke in atrial fibrillation (START): Methodology of a pragmatic, response-adaptive, prospective randomized clinical trial. *Int J Stroke* 2019;14(9):977-82.
51. Clinical Research Center for Stroke and Korean Stroke Society. Korean clinical practice guideline for stroke: 3.2. Antithrombotic therapy for noncardioembolic stroke or transient ischemic attack. Available from <https://www.stroke.or.kr/guidelines/index.php>. Accessed February 10, 2024.
52. Clinical Research Center for Stroke and Korean Stroke Society. Korean clinical practice guideline for stroke: 3.4.1. Extracranial carotid artery stenosis (revised in 2011). Available from <https://www.stroke.or.kr/guidelines/view.php?sid=76>. Accessed February 10, 2024.
53. Markus HS, Droste DW, Kaps M, *et al.* 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(17):2233-40.
54. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-104.
55. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
56. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
57. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.