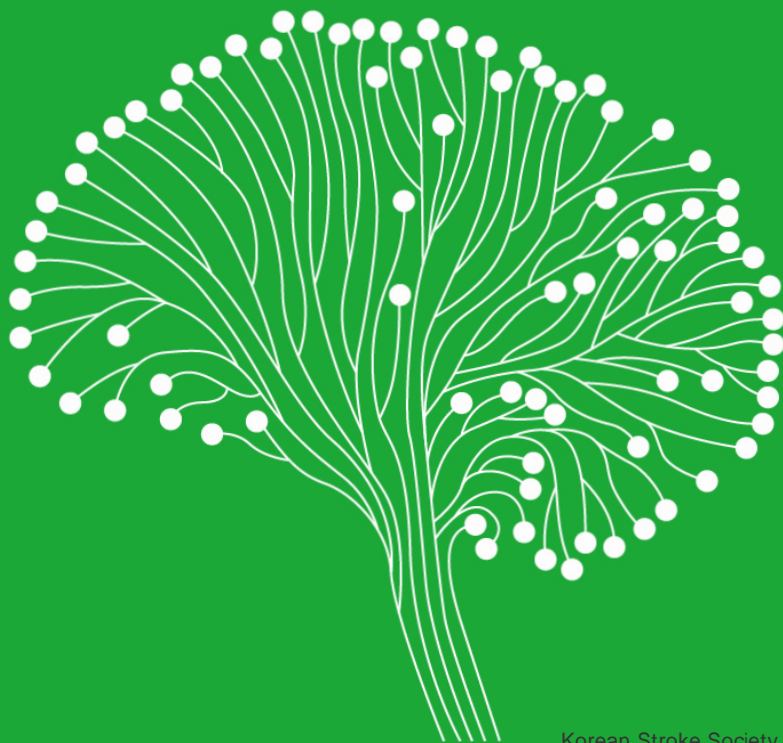


1 뇌졸중 일차예방 Primary prevention of stroke

1.4. 아스피린의 뇌졸중 일차예방 효과 Aspirin for primary stroke prevention



1.4. 아스피린의 뇌졸중 일차예방 효과

Aspirin for primary stroke prevention

서론

개정 : 2011.10

아스피린은 가장 대표적인 항혈소판 약물로 많은 임상 연구들을 통하여 심뇌혈관질환의 2차 예방에 대한 효과가 입증되었다. 일차 예방의 경우에도 아스피린은 전체 심뇌혈관질환의 발생을 유의하게 감소시켰으나 각 질환 별로는 성별에 따라 차이가 있어 남성의 경우에는 허혈성 심장질환의 예방에, 여성의 경우에는 일부 고위험군에서 허혈뇌졸중의 예방에 효과가 있는 것으로 보고되었다. 그런데 최근 당뇨병 또는 말초동맥질환 환자들을 대상으로 한 다수의 무작위 배정 임상 연구 및 메타분석에서 아스피린이 뇌졸중을 포함한 심뇌혈관질환 예방에 유의한 효과가 없는 것으로 보고되었다. 따라서 이들 연구 결과를 바탕으로 아스피린의 허혈뇌졸중 일차예방 효과에 관한 진료지침의 근거수준과 권고수준을 개정하였다.

기존의 국내의 권고사항

1. 중년 이상의 남성 및 여성에서 특히 심뇌혈관질환의 위험인자가 한가지 이상 있는 경우전체심뇌혈관질환 예방을 위하여 저용량 아스피린(75-325mg, 1일 1회)의 사용이 추천된다. [근거수준 la, 권고수준A]
2. 남성의 경우 허혈뇌졸중 일차예방을 위해 추천되지는 않으나 허혈성 심장질환의 일차예방효과를 위해서는 추천될 수 있다. [근거수준la, 권고수준A]
3. 여성의 경우 허혈뇌졸중의 일차예방을 위해 추천될 수 있으나 허혈성 심장질환의 일차예방을 위해서는 추천되지 않는다. [근거수준la, 권고수준A] 특히 고혈압, 이상지질혈증, 또는당뇨병 중 한가지 이상의 위험인자를 가지고 있는 65세 이상의 여자 환자에서 허혈뇌졸중의 예방 효과가 뚜렷하다.
4. 장기간의 정기적인아스피린 복용은 뇌출혈을 포함한출혈 부작용의 위험을 유의하게 증가시키므로, 각 환자마다 예방효과와 이득과출혈 부작용의 위험성을 충분히 검토한 후 사용하는 것이 바람직하다. [근거수준 la, 권고수준A] 특히 우리나라의 경우 서양인에 비해 상대적으로 뇌출혈의 발생률이 높은 반면 관상동맥질환의 발생률은 낮은 상황을 고려하는 것이 필요하다. [GPP]

최근 개정된 외국의 권고사항

1. ASA/AHA (2010)

1) The use of aspirin for cardiovascular (including but not specific to stroke) prophylaxis is recommended

- for persons whose risk is sufficiently high for the benefits to outweigh the risks associated with treatment (a 10-year risk of cardiovascular events of 6% to 10%) (Class I; Level of Evidence A).
- 2) Aspirin (81 mg daily or 100 mg every other day) can be useful for prevention of a first stroke among women whose risk is sufficiently high for the benefits to outweigh the risks associated with treatment (Class IIa; Level of Evidence B).
 - 3) Aspirin is not useful for preventing a first stroke in persons at low risk (Class III; Level of Evidence A).
 - 4) Aspirin is not useful for preventing a first stroke in persons with diabetes or diabetes plus asymptomatic peripheral artery disease (defined as an ankle brachial pressure index <0.99) in the absence of other established CVD (Class III; Level of Evidence B).
 - 5) The use of aspirin for other specific situations (eg, atrial fibrillation, carotid artery stenosis) is discussed in the relevant sections of this statement.

2. EUSI

- 2004년 권고사항 이후 개정안 없음

근거

새로 추가된 근거와 기존의 근거를 종합한 개정의 필요성에 대한 근거는 다음과 같다.

1. 기존의 근거

심혈관 질환의 과거력이 없는, 주로 남자 환자들을 대상으로 아스피린과 속임약의 심혈관 질환 1차 예방 효과를 연구한 5개의 이중눈가림 무작위 배정 속임약 비교 연구들을 메타분석한 결과 아스피린 (75 ~ 650 mg/day)은 심근경색의 발생을 유의하게 줄여주었으나(RR=0.74; 95% CI, 0.68-0.82) 뇌졸중 예방에는 유의한 효과를 보이지 않았으며(RR=1.08; 95% CI, 0.95-1.24) 뇌출혈의 위험이 유의하게 증가하였다(RR=1.35, p=0.03).¹ 45세 이상의 여자만을 대상으로 시행된 하나의 이중눈가림 무작위 배정 연구에서 (aspirin 100 mg qod) 전체 심혈관 질환의 발생에는 유의한 차이가 없었으나(RR=0.91; 95% CI, 0.80-1.03) 뇌졸중 발생은 유의하게 감소하였는데(RR=0.83; 95% CI, 0.69-0.99), 세부적으로 보았을 때 출혈뇌졸중은 약간 증가하는 경향을 보였지만(RR=1.24; 95% CI, 0.82-1.87) 허혈뇌졸중은 유의하게 감소하였다(RR=0.76; 95% CI, 0.63-0.93).² 이 연구를 포함하여 총 6개의 연구를 남녀 성별에 따라 메타분석한 결과에서는 전체 심뇌혈관 질환의 발생은 남녀 모두에서 유의하게 감소하였으나(남자, OR=0.86; 95% CI, 0.78-0.94)[여자, OR=0.88; 95% CI, 0.79-0.99], 뇌졸중은 여자에서만(OR=0.83, 95% CI, 0.70-0.97), 심근경색은 남자에서만(OR=0.68, 95% CI, 0.54-0.86) 유의하게 감소하였고 출혈의 위험은 남녀 모두에서 유의하게 증가하였다(남자, OR=1.72; 95% CI, 1.35-2.20)[여자, OR=1.68; 95% CI, 1.13-2.52].³

2. 새로운 근거

40세 이상의 제1형 및 2형 당뇨병 환자이면서 발목상완지수(ankle brachial index, ABI)가 0.99이하인 환자들⁴, 제2형 당뇨병을 가지고 있고 동맥경화성질환의 병력이 없는 환자들⁵, 심뇌혈관질환이 없는 일반인들 중 ABI가 낮은 사람들을⁶ 대상으로 한 이중눈가림 무작위배정 임상연구들에서 아스피린은 심뇌혈관질환 또는 동맥경화성질환의 일차 예방에 유의한 효과가 없었다. 또한 심뇌혈관질환이 없는 당뇨병 환자들에서 아스피린 사용군과 대조군(속임약 혹은 아스피린을 사용하지 않은 경우)을 비교한 무작위배정 임상연구들에 대한 두 개의 메타분석 연구와⁷⁻⁸ 말초동맥질환만을 가진 환자들에서 아스피린과 속임약 혹은 대조군을 비교한 무작위배정 임상연구들에 대한 한 개의 메타분석 연구에서도⁹ 아스피린은 심뇌혈관질환의 일차 예방에 유의한 효과가 없었다. 한편 6개 무작위배정 임상연구에 포함된 개별환자들의 자료(individual patient data)를 이용한 메타분석에서 아스피린은 주요 심뇌혈관질환 예방에 유의한 효과가 있었는데(0.51% vs 0.57% per year, $p=0.0001$) 이는 주로 비치명적 심근경색의 감소에 의한 것이었으며(0.18% vs 0.23% per year, $p < 0.0001$) 뇌졸중 예방에 대한 효과는 유의하지 않았다.[any stroke, 0.20% vs 0.21% per year, $p=0.4$; hemorrhagic stroke 0.04% vs 0.03%, $p=0.05$; non-hemorrhagic stroke 0.16% vs 0.18% per year, $p=0.08$]¹⁰ 성별에 따른 개별 심뇌혈관질환 예방효과에 대한 분석에서는 심근경색의 경우 남성에서만 유의한 효과가 있었고 뇌졸중의 경우 여성에서만 유의한 효과를 보이는 경향을 보였다.¹⁰

이상의 새로운 연구 결과들을 고려할 때 당뇨병 환자의 경우 심뇌혈관질환 일차예방에 대한 아스피린의 효과는 없다고 판단할 수 있으며 말초동맥질환 환자의 경우에도 증상성 말초동맥질환 환자들에서는 결론 내리기는 힘들지만 무증상 말초동맥질환에서는 아스피린이 효과가 없는 것으로 판단된다. 따라서 “한가지 이상의 위험인자를 가진” 환자들에 대한 아스피린 사용 추천의 권고 사항은 “심뇌혈관질환 발생 고위험군으로 주요 출혈부작용 발생 위험에 비해 아스피린 예방효과의 이득이 높은 것으로 판단되는 경우”로 수정이 필요하다고 판단된다. 또한 당뇨병 혹은 무증상 말초동맥질환을 가진 환자들에서 전체 심뇌혈관질환 일차예방에 아스피린이 유용하지 않다는 권고사항의 추가가 필요하다고 판단하였다. 한편 남성과 여성을 구별하여 심근경색 및 허혈성 뇌졸중 일차예방을 위해 기술한 내용은 수정할만한 새로운 근거는 없다고 판단하였다. 다만 여성의 경우 “특히 고혈압, 이상지질혈증, 또는 당뇨병 중 한가지 이상의 위험인자를 가지고 있는 65세 이상의 여자 환자에서 허혈성 뇌졸중의 예방 효과가 뚜렷하다.”라는 권고사항은 단일 임상시험의 아집단 분석결과를 반영한 내용임을 고려할 때 삭제하는 것이 바람직하다고 판단하였다. 대신 개별환자자료를 이용한 메타분석에서도 출혈 위험이 유의하게 증가함이 다시 확인된 점을 고려하여 예방효과의 이득과 출혈부작용의 위험성을 신중히 검토할 것을 강조할 필요가 있으며 이를 위해 “충분히 검토한 후 사용하는 것이 바람직

하다”라는 표현을 “신중히 검토하여야 한다”로 수정하였다. 마지막으로 Good Practice Points (GPP)로 기술된 사항에 있어 관상동맥질환에 대한 언급은 뇌졸중 영역을 벗어나는 내용임을 고려하여 삭제하는 것이 바람직하다고 판단하였다.

개정된 국내의 권고사항

1. 심뇌혈관질환 발생 고위험군으로 주요 출혈부작용 발생 위험에 비해 아스피린 예방효과의 이득이 높은 것으로 판단되는 경우 전체 심뇌혈관질환 예방을 위하여 저용량 아스피린(75-325mg, 1일 1회)의 사용이 추천된다. (근거수준 Ia, 권고수준 A) 10년 심뇌혈관질환 위험도가 6-10% 이상인 경우 심뇌혈관질환 발생 고위험군으로 고려할 수 있다.
2. 당뇨병 또는 말초동맥질환만 있는 경우, 아스피린은 전체 심뇌혈관질환, 허혈성 심장질환 및 뇌졸중의 일차예방에 유용하지 않다. (근거수준 Ia, 권고수준 A)
3. 남성의 경우, 아스피린은 허혈뇌졸중 일차예방을 위해 추천되지는 않으나 허혈성 심장질환의 일차 예방효과를 위해서는 추천될 수 있다. (근거수준 Ia, 권고수준 A)
4. 여성의 경우, 아스피린은 허혈뇌졸중 일차예방을 위해 추천될 수 있으나 허혈성 심장질환의 일차 예방을 위해서는 추천되지 않는다. (근거수준 Ia, 권고수준 A)
5. 장기간의 정기적인 아스피린 복용은 뇌출혈을 포함한 출혈부작용의 위험을 유의하게 증가시키므로, 각 환자마다 예방효과의 이득과 출혈부작용의 위험성을 신중히 검토하여야 한다. (근거수준 Ia, 권고수준 A) 특히 우리나라의 경우 서양인에 비해 상대적으로 뇌출혈의 발생률이 높은 점을 고려하는 것이 필요하다. (GPP)

참고문헌

1. Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 2000;57:326-332.
2. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
3. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.

4. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
5. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-2141.
6. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841-848.
7. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
8. Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:211-218.
9. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009;301:1909-1919.
10. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.