

3 뇌졸중 이차예방

Secondary prevention of stroke

3.2. 비심장탐 색전성 뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈의 항혈전제치료

Antithrombotic therapy for noncardioembolic
stroke or transient ischemic attack

3.2.1. 항혈소판제 Antiplatelet therapy

3.2.1.2. Thienopyridine 계열약물 Thienopyridine



3.2. 비심장탐 색전성 뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈의 항혈전제치료 Antithrombotic therapy for noncardioembolic stroke or transient ischemic attack

3.2.1. 항혈소판제 Antiplatelet therapy

3.2.1.2. Thienopyridine 계열 약물 Thienopyridine

서론

개정: 2010.3

비심장탐 허혈뇌졸중을 가진 환자에서 뇌졸중의 이차적 예방을 위해서 투여되는 항혈소판제인 thienopyridine 제제에는 티클로피딘(ticlopidine)과 클로피도그렐(clopidogrel)이 있으며, 이들 약제는 아스피린과 함께 일차약제로 선택될 수 있다. 티클로피딘은 호중구 감소증이 발생할 수 있으므로 안전성 측면에서 상대적으로 우수한 클로피도그렐에 비해서 유용성이 떨어진다.

외국의 권고 사항

1. All patients with ischemic stroke or TIA who are not on anticoagulation should be taking an antiplatelet agent, ie aspirin (50-300mg), daily or clopidogrel, or a combination of low-dose aspirin and dipyridamole modified release (MR) (RCP: Grade of Recommendation A).
2. Clopidogrel is slightly more effective than aspirin in the prevention of further vascular events (EUSI: Level of Evidence I, AHA/ASA: Class IIb, Level of Evidence B).
3. Where patients are aspirin intolerant, an alternative antiplatelet agent (eg clopidogrel 75mg daily or dipyridamole MR 200mg twice daily) should be used (RCP: Grade of Recommendation A, AHA/ASA: Class IIa, Level of Evidence B).

근거

허혈 뇌졸중 환자를 대상으로 실시한 연구에서 티클로피딘은 위약군과 비교하여 혈관질환의 발생을 감소시켰다.¹ 허혈 뇌졸중 환자를 대상으로 티클로피딘을 투여할 경우 아스피린을 투여한 환자보다 뇌졸중 발생이 감소한다는 보고가 있지만, 뇌졸중, 심근경색, 혈관성 질환으로 인한 사망을 복합적인 결과로 비교하였을 때는 양 군에서 의미 있는 차이가 보이지 않았다.²³ 일과성 허혈발작 환자와 경도의 뇌경색 환자를 대상으로 하루 1300mg의 아스피린을 복용한 군과 하루 250mg의 티클로피딘을 2회 복용한 환자군을 비교한 TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) 연구가 진행되었다.² 티클로피딘 투여군에서 아스피린 투여군보다 사망이나 뇌졸중의 발생이 13% 감소하였으며, 뇌졸중 발생만을 고려하면 3년간 21%의 감소를 보여주었다. 이 연구에서는 뇌졸중과 사망률의 상대적 위험 감소율이 초기 1년간 42%를 보였으며, 이런 감소율은 2년간 유지되었다. 하지만, 티클로피딘의 상대적인 우위는 흑인을 대상으로 시행된 연구(AAASPS, African American Antiplatelet Stroke Prevention Study)에서 뇌졸중의 재발, 심근경색, 또는 혈관질환으로 인한 사망을 모두 고려할 때 유의한 차이를 입증하지 못했다.³

뇌졸중, 심근경색, 말초혈관 질환을 가진 환자를 대상으로 하루 75mg의 클로피도그렐과 325mg의 아스피린을 투여한 후 3년간 뇌경색, 심근경색, 혈관질환으로 인한 사망률을 비교한 CAPRIE (Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events) 연구에서, 클로피도그렐이 아스피린보다 혈관 질환의 발생을 감소시켰다. (상대위험률감소, 8.7%) 하지만, 뇌졸중 환자만을 대상으로 분석하였을 때는 의미 있는 결과를 보여주지 못했다.⁴ 이 연구의 사후검정에서 뇌경색의 과거력 또는 뇌허혈의 증상이 있었던 관상동맥질환, 당뇨병 환자에서는 클로피도그렐이 아스피린에 비해 이차예방 효과가 우수하였다.^{5,6}

티클로피딘을 투여 받은 환자 중 0.5-2% 정도의 환자에서 호중구감소증이 나타났으나 클로피도그렐은 아스피린과 대등한 결과를 보였으므로, 안전성을 고려할 때 클로피도그렐이 장점을 보였다고 할 수 있다.^{1,27} 클로피도그렐을 투여받은 군에서는 호중구감소증이 심각한 문제가 되지는 않았지만 드물게 혈전성 혈소판감소 자색반(thrombotic thrombocytopenic purpura)이 보고되었으므로 유념해야 한다.⁸ 클로피도그렐은 325mg의 아스피린과 비교할 때 위장출혈이 적고, (odds ratio [OR] 0.71; 95% CI 0.6-0.9) 상부 위장 장애도 적었다.⁴⁹ (OR 0.84; 95% CI 0.8-0.9) 그러나 아스피린과 비교할 때 피부발진이 흔하고 (OR 1.34; 95% CI 1.2-1.5) 설사의 발생이 많았다. (OR 1.34; 95% CI 1.2 - 1.6) 심장탈뇌경색

환자를 제외한 1172명의 뇌경색 환자를 대상으로 하루 75mg의 클로피도그렐을 복용한 군과 200mg의 티클로피딘을 하루 1회 복용한 환자군을 52주 동안 관찰한 연구에서 클로피도그렐군이 우수한 안전성을 보였으나, (7.0% vs 15.1%; $p=0.001$) 효과에서는 양군간에 유의한 차이를 보여주지 못했다.⁹

국내의 권고 사항

1. 클로피도그렐 단독투여는 아스피린 단독투여, 또는 아스피린과 서방형 디피리다몰(dipyridamole)의 복합투여와 함께 비심장탈 허혈 뇌졸중 환자의 일차 선택약제로 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 이차적 예방에 도움을 줄 수 있다. (근거수준 1b, 권고수준 A). 하지만 호중구감소증 등의 위험성이 있으므로 투약 시 주의가 필요하다. (근거수준 Ib, 권고수준 A)

참고문헌

1. 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*. 1989;1:1215-1220.
2. 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*. 1989;321:501-507.
3. Gorelick PB, Richardson D, Kelly M, Ruland S, Hung E, Harris Y, Kittner S, Leurgans S. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:2947-2957.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-1339.
5. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90:625-628.

6. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke*. 2004;35:528-532.
7. Love BB, Biller J, Gent M. Adverse haematological effects of ticlopidine. Prevention, recognition and management. *Drug Saf*. 1998;19:89-98.
8. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, McCarthy LJ, Sarode R, Hatfield AJ, Feldman MD, Davidson CJ, Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2000;342:1773-1777.
9. Fukuuchi Y, Tohgi H, Okudera T, Ikeda Y, Miyanaga Y, Uchiyama S, Hirano M, Shinohara Y, Matsumoto M, Yamaguchi T. A randomized, double-blind study comparing the safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese patients with noncardioembolic cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:40-49.