

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

3.2.1.3. 기타항혈소판제

Other antiplatelet agents: Triflusal, Dipyridamole, Cilostazol



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

3.2.1. 항혈소판제 Antiplatelet therapy

3.2.1.3 기타 항혈소판제 Other antiplatelet agents: Triflusal, Dipyridamole, Cilostazol

서론

개정: 2012.4

항혈소판제는 심장탐 뇌색전증을 제외한 허혈뇌졸중(non-cardioembolic ischemic stroke)의 이차예방을 위해서 사용된다. 대표적인 항혈소판제인 아스피린(aspirin)과 클로피도그렐(clopidogrel) 이외에도 트리플루잘(triflusal)과 실로스타졸(cilostazol)이 우리나라에서 널리 사용되고 있다. 트리플루잘과 실로스타졸은 아스피린이나 클로피도그렐과는 혈소판 응집 억제 기전이나 작용 부위가 다른 항혈소판제로서 출혈의 부작용이 아스피린보다 낮은 것으로 보고되었다. 디피리다몰(dipyridamole)은 아스피린과 병용하여 사용할 경우에 뇌졸중의 이차예방에 우수한 효과를 보이고 있다.

한편, 제1판 한국 뇌졸중 임상진료지침 발간 이후인 2010년과 2011년에 실로스타졸의 뇌졸중 이차예방 효과를 아스피린과 비교한 무작위배정 임상 연구와1 메타분석 결과가2 각각 발표되었다. 비록 두 연구결과들이 최근에 보고되어 외국의 임상진료지침에 아직 그 결과가 반영되지 않았으나, 연구의 대상집단이 인종적으로 우리와 같고 실로스타졸이 국내에서 널리 사용되는 항혈소판제인 점을 고려하여 집필위원회에서는 이들 연구 결과를 바탕으로 실로스타졸에 대한 진료지침의 근거수준과 권고수준을 개정하였다.

기존의 국내의 권고사항

1. 저용량의 아스피린과 서방형 디피리다몰을 함께 사용하는 것은 뇌졸중의 이차예방을 위한 초기 치료로 사용할 수 있다. (근거수준 Ib, 권고수준 A)
2. 트리플루잘과 실로스타졸은 아스피린이나 클로피도그렐을 사용하기 어려운 경우에 뇌졸중의 이차예방 목적으로 고려될 수 있다. (근거수준 II, 권고수준 B)
3. 뇌출혈을 포함한 심각한 출혈의 위험이 있는 환자에게 항혈소판제 치료가 필요할 때, 트리플루잘은 뇌졸중의 이차예방을 위해서 추천될 수 있다. (근거수준 Ib, 권고수준 A)

최근 개정된 외국의 권고사항

1. Compared with aspirin alone, the combination of aspirin and extended-release dipyridamole is safe and an acceptable option for initial therapy for secondary stroke prevention (AHA/ASA: Class IIa, Level of Evidence A, EUSI: Level of Evidence I).
2. Patients who do not tolerate either aspirin or clopidogrel may be treated with dipyridamole 200 mg twice daily (EUSI: Level of Evidence II).

근거

실로스타졸은 phosphodiesterase를 억제함으로써 혈소판 활성화를 막고 혈관내피세포의 기능을 안정화 시킨다. 먼저 중국에서 실시된 Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention (CASISP) 연구는 720명의 뇌경색 환자를 대상으로 실로스타졸 하루 200 mg과 아스피린 하루 100 mg을 무작위배정하여 평균 1년 반 동안 일차 종결점으로 허혈뇌졸중과 출혈뇌졸중 또는 지주막하출혈의 발생을 비교하였다.³ 비록 실로스타졸군의 일차 종결점 발생률이 3.6%로 아스피린군의 6.4%보다 낮았지만 통계적으로 유의한 결과는 아니었다. 2010년에 발표된 CSPS2 연구는 무작위배정된 2,757명의 뇌경색 환자를 대상으로 실로스타졸 100 mg 1일 2회 투여와 아스피린 81 mg 1일 1회 투여를 비교하였다.¹ 평균 29개월의 추적 관찰기간 동안 뇌경색, 뇌출혈 또는 지주막하출혈을 포함하는 모든 유형의 뇌졸중이 실로스타졸 사용군에서 2.7%, 아스피린 사용군에서는 3.7%로 실로스타졸군이 아스피린군에 비해 26%의 뇌졸중 재발 감소 효과가 있었다. 특히 뇌출혈, 지주막하출혈 또는 입원을 요하는 출혈을 포함하는 주요 출혈사건의 발생률이 실로스타졸 사용군에서 0.77%로 아

스피린 투여군의 1.78%와 비교하여 54% 더 낮았다. 한편 CASISP와 CSPS2를 합친 메타분석에서² 뇌졸중과 심근경색 또는 혈관성 사망을 합친 병합결과의 발생률이 실로스타졸 사용군에서 아스피린 사용군에 비해 28% 더 낮았으며, 출혈뇌졸중의 발생은 실로스타졸군이 약 74% 더 낮았다. 하지만 CSPS2 연구 대상환자의 65%가 열공성 뇌경색이고, 발생 한 달 후의 환자를 대상으로 하였던 점은 낮은 재발 빈도와 함께 논란의 여지가 있는 부분이다.

디피리다몰은 혈소판 활성화 경로에 있는 phosphodiesterase 효소를 억제한다.⁴ European stroke prevention study-2(ESPS-2) 연구는 뇌졸중이나 일과성 허혈발작의 병력이 있는 6,602명의 환자들을 대상으로 (1)아스피린 하루 50mg과 서방형 디피리다몰 400mg 복합 복용군 (2)아스피린만 복용한 군 (3)서방형 디피리다몰을 복용한 군 (4)위약을 복용한 군으로 나누어 비교하였다. 이 연구에서 뇌졸중의 발생위험은 위약군에 비해서 아스피린 사용군에서 18%, 디피리다몰 단독 사용군에서 16%, 그리고 아스피린과 디피리다몰을 함께 사용한 군에서 37% 감소하였다.⁴ 사망만을 비교한 경우에는 치료군 간의 유의한 차이가 없었다. 그러나 이 연구는 아스피린의 용량이 너무 작았다는 점과 이전 시행한 소규모 연구들에서는 두 가지 약제의 복합의 효과가 입증되지 않았다는 점 등의 이유로 연구결과에 대한 이론이 제기되고 있다. 그러나, 2006년에 보고된 European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) 연구는 ESPS-2 연구와 일치된 결과를 보고하였다.⁵ ESPRIT 연구는 무작위 배정 비맹검 방법으로 뇌졸중의 이차예방에 대한 아스피린과 디피리다몰 병용의 효과를 아스피린 단독 투여와 비교하여 평가하였다. 뇌경색 환자에서 아스피린과 디피리다몰을 함께 사용하는 것이 아스피린을 단독으로 사용하는 것보다 뇌졸중, 심근경색 및 혈관성 사망을 20% 정도 감소시키는 것으로 보고되었다. 결론적으로, 통계학적으로 충분한 검증력을 가진 연구들을 통해서 복합제제의 우수성이 입증되었다.

Triflusal versus aspirin in cerebral infarction prevention (TACIP) 연구는 최근 뇌졸중이나 일과성허혈이 있었던, 113명의 환자를 트리플루잘 하루 600mg 투여군과 아스피린 하루 325mg 투여군으로 나누어 평균 30개월을 비교하였다.⁶ 이 연구에서 트리플루잘과 아스피린은 허혈뇌졸중, 심근경색이나 혈관질환에 의한 사망률에서 유의한 차이가 없었다. (트리플루잘군 13.1%, 아스피린군 12.4%) 그러나 전체 출혈 발생률이나 심각한 출혈 발생률이 트리플루잘군에서 유의하게 낮았다. Triflusal versus aspirin for the prevention of infarction: a randomized stroke study (TAPIRSS) 연구는 431명의 환자를 트리플루잘 600mg 군과 아스피린 325mg 군으로 무작위 배정하여 평균 586일을 투여하였다. TAPIRSS 연구에서도 역시 트리플루잘과 아스피린은 뇌졸중의 이차예방 면에서 동등한 효과를 보였으나, 주요 혹은 경미한 출혈의 발생률이 트리플루잘군에서 유의하게 낮았다.⁷

개정된 국내의 권고사항

1. 실로스타졸 단독치료는 비심인성 뇌졸중환자, 특히 열공성 뇌경색환자에서 뇌졸중의 이차예방에 사용할 수 있다. (근거수준 la, 권고수준 A)-신설
2. 저용량의 아스피린과 서방형 디피리다몰을 함께 사용하는 것은 뇌졸중의 이차예방을 위한 초기 치료로 사용할 수 있다. (근거수준 lb, 권고수준 A)
3. 트리플루잘은 아스피린이나 클로피도그렐을 사용하기 어려운 경우에 뇌졸중의 이차예방 목적으로 고려될 수 있다. (근거수준 lb, 권고수준 A)-수정
4. 뇌출혈을 포함한 심각한 출혈의 위험이 있는 환자에게 항혈소판제 치료가 필요할 때, 실로스타졸 또는 트리플루잘은 뇌졸중의 이차예방을 위해서 추천될 수 있다. (근거수준 lb, 권고수준 A)-수정

참고문헌

1. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, Ohashi Y, Tanahashi N, Yamamoto H, Genka C, Kitagawa Y, Kusuoka H, Nishimaru K, Tsushima M, Koretsune Y, Sawada T, Hamada C. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): An aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:959-968.
2. Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD008076.
3. Huang Y, Cheng Y, Wu J, Li Y, Xu E, Hong Z, Li Z, Zhang W, Ding M, Gao X, Fan D, Zeng J, Wong K, Lu C, Xiao J, Yao C. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: A randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol*. 2008;7:494-499.
4. 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.

5. 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.
6. Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, Torres F, Jimenez MD, Lago A, Melo T. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: The TACIP study: A randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2003;34:840-848.
7. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Dominguez R, Abiusi G, Famulari A, Rey R, Bauso-Tosselli L, Gori H, Ferrari J, Reich E. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: A randomized stroke study. *Neurology*. 2004;62:1073-1080.