

# 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

#### 3.2.3. 특정상황에서 항혈소판제 사용

##### Specific consideration of antiplatelet agents

##### 3.2.3.2. 뇌출혈이 동반된 허혈 뇌졸중

###### Ischemic stroke mixed with hemorrhage



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

### 3.2.3. 특정 상황에서 항혈소판제 사용 Specific consideration of antiplatelet agents

#### 3.2.3.2. 뇌출혈이 동반된 허혈 뇌졸중 Ischemic stroke mixed with hemorrhage

##### 서론

뇌출혈을 동반한 환자에게 항혈전제(antithrombotic agent)를 투여할 때 안전성과 효과에 대해서는 아직까지 명확한 기준이 정립되지 않았다. 그러나 과거 뇌출혈 병력을 가진 환자에서 뇌경색이 발생할 수 있으며, 혈전용해술 이후에도 이와 관련된 뇌출혈이 발생할 수 있으므로 이에 대한 실질적인 연구가 필요하다. 엽상 출혈(lobar hemorrhage)이나 심부출혈(deep hemorrhage)을 동반한 심방세동을 가진 환자에서 항응고제를 투여하는 경우 출혈의 재발과 허혈질환의 발생에 따른 환자의 삶의 질이라는 측면에서 고려되어야 할 것이다. 또한, 뇌출혈의 발생 후 항혈소판제의 투약은 재출혈의 가능성이 낮은 환자에게 고려되어야 한다.

뇌영상검사 기법이 발전하여 뇌미세출혈(cerebral microbleeding)이 경사에코(Gradient-echo) MRI에서 저신호강도 소견으로 흔히 관찰되는데, 이는 임상적으로 대부분 무증상의 소혈관 출혈을 의미한다.<sup>1</sup> 뇌미세출혈은 아시아인과 비아시아인 사이에서 다양한 유병률 차이를 보이며 고령에서나 고혈압을 가진 경우 뇌미세출혈의 출현이 증가된다고 보고되었다.<sup>23</sup> 그러나, 뇌미세출혈과 항혈전제 치료의 관련성에 관해서는 여전히 논란이 있으므로 이에 대한 전향적인 연구가 필요하다.

## 외국의 권고 사항

1. The decision to restart antithrombotic therapy after ICH related to antithrombotic therapy depends on the risk of subsequent arterial or venous thromboembolism, the risk of recurrent ICH, and the overall state of the patient. For patients with a comparatively lower risk of cerebral infarction (eg, AF without prior ischemic stroke) and a higher risk of amyloid angiopathy (eg, elderly patients with lobar ICH) or with very poor overall neurological function, an antiplatelet agent may be an overall better choice for prevention of ischemic stroke than warfarin. In patients with a very high risk of thromboembolism in whom restarting warfarin is considered, warfarin therapy may be restarted at 7 to 10 days after onset of the original ICH (AHA/ASA: Class IIb, Level of Evidence B).
2. After having re-checked the indication for anticoagulation (following the EUSI recommendation on ischaemic stroke) oral anticoagulation treatment may be continued after 10-14 days, depending on the perceived risk of thromboembolic occlusion and ICH recurrence (EUSI; Level of Evidence IV).

## 근거

와파린(warfarin) 복용 중에 뇌출혈이 생긴 환자에서 와파린을 재 투여 하는 것은 개개인 환자의 뇌경색 발생위험도를 고려해서 결정하게 된다. 뇌색전의 발생은 뇌경색의 병력이 없는 비판막성 심방세동 환자에서 연 5%,<sup>4</sup> 이전에 허혈 뇌졸중을 가진 환자에서는 연 12%,<sup>5</sup> 인공판막을 갖고 있는 환자에서는 최소 연 4%의 발생률을 보인다.<sup>6</sup> 와파린 복용 중에 출혈이 발생한 환자에서 와파린을 재투여하는 것은 허혈 뇌졸중의 예방이라는 면과 뇌출혈의 재발 위험성이라는 양면의 균형을 고려해서 결정해야 한다.<sup>7</sup> 하지만 와파린 투여 동안 뇌출혈의 재발에 관련된 유용한 보고가 아직까지 없다. 뇌출혈을 가진 114명의 환자 집단에서 와파린을 중단하고 신선냉동혈장(fresh frozen plasma)으로 혈액 응고기능을 회복시켰을 때, 평균 7-10일 동안 6명의 환자(5%)에서 색전증이 발생했으며, 1명의 환자(0.8%)에서 항응고제의 투약과 관련된 재출혈이 발생했다는 보고가 있다.<sup>8-10</sup> 항응고제의 역전을 위한 프로트롬빈 복합체 농축물(prothrombin complex concentrate) 투여 시, 4례(5%)의 혈전색전증이 발생했으며 혈종의 확장이 5명의 환자(6%)에서 지속되었다.<sup>11-16</sup> 위와 같은 제한된 자료들을 통해서 인공판막이나 만성 비판막성 심방세동을 가진 환자에서 뇌출혈 후에 7-10일간에 걸쳐서 신선냉동혈장이나 프로트롬빈 복합체 농축물로 항응고제를 역전시키는 경우에도 낮은 색전의 발생률을 보였고, 이후 와파린을 재투여하는 것이 안전한 것으로 관찰되었다.<sup>17</sup>

일반적으로 아밀로이드 혈관병증(amyloid angiopathy)과 관련된 엽출혈을 가진 고령의 환자는 와파린을 지속적으로 투여할 때 나쁜 예후를 보일 가능성이 높고, 작은 심부출혈을 가진 환자에서는 와파린을 투여하는 것과 중단하는 것이 비슷한 위험성을 보였다. 뇌출혈을 가진 환자에서 항응고제 투여 여부 및 투여 시기에 대한 논란은 전향적 연구가 시행되어야 해결될 수 있을 것이다. 하지만 뇌경색의 위험성이 낮은 환자과 아밀로이드 혈관병증의 위험성이 높은 환자에서는, 뇌경색의 발생을 막기 위해서 항혈소판제의 투여가 와파린을 투여하는 것 보다는 좋은 선택이 될 것으로 보인다.

항혈소판제를 투여 받은 환자들에서 뇌출혈이 발생했을 때 항혈소판제의 복용 여부가 예후에 영향을 미치는지에 대한 연구가 이루어졌지만, 연구에 따라서 서로 다른 결과가 보고되었다. 뇌출혈 발생시에 아스피린을 규칙적으로 복용하였던 것이 뇌출혈과 관련된 사망에 대한 독립된 위험인자로 작용한다는 후향적인 연구 결과가 있었다.(RR, 2.5;95% CI, 1.3-4.6) 한편 457명의 뇌실질 출혈을 동반한 환자 중 94명(20.5%)이 항혈소판제를 복용하고 있었지만, 항혈소판제 복용 여부가 기능적인 회복에 영향을 미치지 않는다는 보고도 있다.<sup>18,19</sup> 뇌출혈이 발생한 207명의 환자 중, 뇌출혈 발생 이후 항혈소판제가 투여된 46명(22%)에 대한 후향적인 연구에서 항혈소판제의 투여는 뇌출혈의 재발에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.<sup>20</sup> 하지만 이 연구에서는 항혈소판제 투여가 허혈 심혈관질환의

발생에 중요한 기여를 했다는 것이 불명확하므로, 결과 해석에 유의하여야 한다. 결국 뇌출혈 후 항혈소판제의 투여를 결정할 때 적응증과 재출혈의 상대적 위험성을 고려해서 제한된 환자에게 투여되어야 한다.

급성 뇌경색 환자에서 뇌출혈 발생의 위험인자로 뇌미세출혈이 작용할 수 있는지를 전향적으로 관찰한 연구에서 121명의 급성 뇌경색 환자 중 43명(35.5%)에서 뇌미세출혈이 관찰되었다. 추적기간 중 11명에서 뇌출혈이 발생하였으나 이는 뇌미세출혈 유무와는 무관하였다.( $p=0.841$ ) 이 연구에서는 추적기간 동안 뇌출혈이 발생한 5명의 환자 중 4명에서 뇌미세출혈이 기초검사에서 관찰되었고, ( $p=0.053$ ) 5명의 환자 중에서 3명은 aspirin을 복용하고 있었고 2명은 와파린을 복용하고 있었다. 이는 뇌미세출혈을 가진 환자가 항혈전제를 복용하고 있을 때 뇌출혈의 위험성이 증가될 수 있다는 점을 시사한다.<sup>21</sup> 항혈소판제를 복용한 환자 630명과 항응고제를 복용한 환자 210명을 대상으로 항혈전제의 복용과 뇌미세출혈 사이에 통계적으로 유의성은 없었다.<sup>22</sup> 급성 뇌경색 환자에서 실시한 MRI에서 뇌미세출혈이 관찰될 때 정맥을 통한 tPA 혈전용해술을 시행하는 것이 뇌출혈의 발생을 증가시킬 수 있는지를 관찰한 연구에서, 뇌미세출혈이 관찰된 경우가 그렇지 않은 경우보다 자발성 뇌출혈의 발생이 3.1% 더 높았지만 통계적으로 유의한 연관성을 보여주지 않았다.<sup>23</sup>(95% CI, -2.0-8.3) 아직까지 뇌미세출혈의 유무가 치료의 결정에 영향을 미친다는 의미 있는 근거는 없다.

## 국내의 권고사항

1. 뇌출혈이 발생한 환자에서 항혈전제 투약을 다시 시작해야 할지를 결정할 때 혈전의 발생 위험성, 뇌출혈의 재발 위험성 및 환자의 전반적인 위험인자 등 상태를 고려해서 결정되어야 한다. (근거수준 IV, 권고수준 C)
2. 항응고제 복용 이후 뇌출혈이 발생한 환자에서 뇌색전증의 재발 가능성이 낮은 경우나 출혈의 위험성이 높은 경우에는 항응고제 대신 항혈소판제가 투여 될 수도 있지만, 뇌색전증의 발생위험이 매우 높은 환자에서는 항응고제가 다시 투여되어야 한다. 재 투여를 시작하는 시기는 이전 뇌출혈 발생 후 7-10일 이후가 될 수 있다. (근거수준 III, 권고수준 B)
3. 뇌미세출혈과 항혈전제의 연관성에 대한 유용한 전향적인 연구가 발표되지 않았으므로, 뇌미세출혈을 가진 환자에서 항혈전제의 투약을 제한할 필요는 없을 것으로 고려된다. (근거수준 IV, 권고수준 C)

## 참고문헌

1. Roob G, Schmidt R, Kapeller P, Lechner A, Hartung HP, Fazekas F. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology*. 1999;52:991-994.
2. Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*. 2006;66:165-171.
3. Lee SH, Park JM, Kwon SJ, Kim H, Kim YH, Roh JK, Yoon BW. Left ventricular hypertrophy is associated with cerebral microbleeds in hypertensive patients. *Neurology*. 2004;63:16-21.
4. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449-1457.
5. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342:1255-1262.
6. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 1995;333:11-17.
7. Hacke W. The dilemma of reinstituting anticoagulation for patients with cardioembolic sources and intracranial hemorrhage: how wide is the strait between Skylla and Karybdis? *Arch Neurol*. 2000;57:1682-1684.
8. Butler AC, Tait RC. Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage: a 2-year follow-up. *Br J Haematol*. 1998;103:1064-1066.
9. Wijdicks EF, Schievink WI, Brown RD, Mullany CJ. The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. *Neurosurgery*. 1998;42:769-773.
10. Phan TG, Koh M, Wijdicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol*. 2000;57:1710-1713.
11. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost*. 1997;77:477-480.
12. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery*. 1999;45:1113-1118; discussion 1118-1119.

13. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg.* 2000;14:458-461.
14. Bertram M, Bonsanto M, Hacke W, Schwab S. Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. *J Neurol.* 2000;247:209-214.
15. Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahlen M, Samuelsson M, Stigendal L, Stockelberg D, Taghavi A, Wallrup L, Wallvik J. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke.* 2001;32:2567-2574.
16. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res.* 2002;108:25-30.
17. Estol CJ, Kase CS. Need for Continued Use of Anticoagulants After Intracerebral Hemorrhage. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2003;5:201-209.
18. Saloheimo P, Ahonen M, Juvela S, Pyhtinen J, Savolainen ER, Hillborn M. Regular aspirin-use preceding the onset of primary intracerebral hemorrhage is an independent predictor for death. *Stroke.* 2006;37:129-133.
19. Caso V, Paciaroni M, Venti M, Alberti A, Palmerini F, Milia P, Billeci AM, Silvestrelli G, Biagini S, Agnelli G. Effect of on-admission antiplatelet treatment on patients with cerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24:215-218.
20. Viswanathan A, Rakich SM, Engel C, Snider R, Rosand J, Greenberg SM, Smith EE. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006;66:206-209.
21. Fan YH, Zhang L, Lam WW, Mok VC, Wong KS. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34:2459-2462.
22. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain.* 2007;130:1988-2003.
23. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim JS, Liebeskind DS, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger PD, Trenkler J. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2\*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke.* 2007;38:2738-2744.