

3 뇌졸중 이차예방

Secondary prevention of stroke

3.5. 기타 특정 질환의 치료

Management of other specific conditions

3.5.2. 출혈을 동반한 허혈 뇌졸중의 이차예방

Secondary prevention of intracerebral hemorrhage



3.5. 기타 특정 질환의 치료

Management of other specific conditions

3.5.2. 출혈을 동반한 허혈 뇌졸중의 이차예방

Secondary prevention in ischemic stroke mixed with hemorrhage

서론

뇌출혈을 동반한 허혈 뇌졸중 환자에게 항혈전제(antithrombotic agent)를 투여할 때의 안전성과 효과에 관하여 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 허혈 질환의 발생에 따른 환자의 삶의 질을 고려하여야 한다. 또한, 뇌출혈 발생 후 항혈소판제의 투약은 재출혈의 가능성이 낮은 환자에게 고려되어야 한다.

외국의 권고사항

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 (ASA: Class IIb, LOE B).
2. After having re-checked the indication for anticoagulation (following the EUSI recommendation on

ischaeemic stroke) oral anticoagulation treatment may be continued after 10-14 days, depending on the perceived risk of thromboembolic occlusion and ICH recurrence (EUSI: Class IV evidence).

근거

와파린(warfarin) 복용 중에 뇌출혈이 생긴 환자에서 와파린을 재투여 하는 것은 개별 환자의 뇌경색 발생위험도를 고려해서 결정하게 된다. 뇌색전증의 발생은 뇌경색의 병력이 없는 비판막성 심방세동 환자에서 연 5%,¹ 이전에 허혈 뇌졸중을 가진 환자에서는 연 12%,² 인공판막을 갖고 있는 환자에서는 최소 연 4%의 발생률을 보인다.³ 와파린 복용 중에 출혈이 발생한 환자에서 와파린을 재투여하는 것은 허혈 뇌졸중의 예방이라는 면과 뇌출혈의 재발 위험성이라는 양면의 균형을 고려해서 결정해야 한다.⁴ 하지만 와파린을 투여하는 동안 발생한 뇌출혈 재발에 관련된 유용한 보고가 아직까지 없다. 3개의 임상연구에서 뇌출혈을 가진 114명의 환자 집단에서 와파린을 중단하고 신선냉동혈장(fresh frozen plasma)으로 혈액응고기능을 회복시켰을 때 평균 7~10일 동안 6명(5%)의 환자에서 색전증이 발생했으며, 1명(0.8%)의 환자에서 항응고제의 투약과 관련된 재출혈이 발생했다.⁵⁻⁷ 78명을 대상으로 한 7개의 연구에서 항응고제의 역전을 위해서 프로트롬빈 복합체 농축물(prothrombin complex concentrate)의 투여 시 4례(5%)의 혈전색전증이 발생했으며, 혈종의 확장이 5명(6%)의 환자에서 지속되었다.⁸⁻¹³ 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.¹⁴

일반적으로 아밀로이드 혈관병증(amyloid angiopathy)과 관련된 엽상출혈을 가진 고령의 환자는 와파린을 지속적으로 투여할 때 나쁜 예후를 보일 가능성이 높고, 작은 심부출혈을 가진 환자에서는 와파린을 투여하는 것과 중단하는 것이 비슷한 위험성을 보였다. 이러한 논란은 뇌출혈을 가진 환자에서 항응고제를 투여할 것인지, 언제부터 투여해야 하는지는 전향적 연구가 이루어질 때까지 해결되지 않을 문제이다. 하지만 뇌경색의 위험성이 낮은 환자와 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 복용여부가 예후에 영향을 미치는지에 대한 연구가 이루어졌지만, 연구에 따라서 상이한 결과를 보여주

었다.

뇌출혈 발생시에 아스피린(aspirin)을 규칙적으로 복용하는 것이 뇌출혈과 관련된 사망에 대한 독립적 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.^{15,16} 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.¹⁷ 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.

국내의 권고사항

1. 뇌출혈이 발생한 환자에서 항혈전제 투약을 다시 시작해야 할지를 결정할 때, 혈전의 발생 위험성, 뇌출혈의 재발 위험성, 환자의 전반적인 위험인자 등을 고려하여 결정해야 한다. (근거수준Ⅳ, 권고수준C)
2. 항응고제 복용 이후 뇌출혈이 발생한 환자에서 뇌색전증의 재발 가능성이 낮은 경우나 출혈의 위험성이 높은 경우는 항응고제 대신 항혈소판제가 투여 될 수도 있지만, 뇌색전증의 발생위험이 매우 높은 환자에서는 항응고제가 다시 투여되는 것이 바람직하다. 재 투여를 시작하는 시기는 이전 뇌출혈 발생 후 7-10일 이후가 될 수 있다. (근거수준Ⅲ, 권고수준B)

참고문헌

1. 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.
2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery.* 1999;45:1113-1118.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Estol CJ, Kase CS. Need for Continued Use of Anticoagulants After Intracerebral Hemorrhage. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2003;5:201-209.
15. Saloheimo P, Ahonen M, Juvela S, Pyhtinen J, Savolainen ER, Hillbom M. Regular aspirin-use preceding the onset of primary intracerebral hemorrhage is an independent predictor for death. *Stroke.* 2006;37:129-133.

16. 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.
17. Viswanathan A, Rakich SM, Engel C, Snider R, Rosand J, Greenberg SM, Smith EE. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006;66:206-209.