

심방세동과 허혈뇌졸중 또는 일과성허혈발작을 가진 환자에서 최신 항혈전치료에 대한 지침

정근화 유경호^a 김영대^b 박종무^c 홍근식^d 나정호^e 권순익^f 배희준^g 허지회^b 이병철^a 윤병우

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 신경과, 한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 신경과^a, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 신경과^b, 을지대학교 의과대학 노원을지병원 신경과^c, 인제대학교 의과대학 일산백병원 신경과^d, 인하대학교 의과대학 인하대학교병원 신경과^e, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과^f, 서울대학교 의과대학 분당서울대병원 신경과^g

Focused Update of Guidelines for Antithrombotic Management of Patients with Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

Keun-Hwa Jung, MD, Kyung-ho Yu, MD^a, Young-Dae Kim, MD^b, Jong-Moo Park, MD^c, Keun-Sik Hong, MD^d, Jeong-Ho Rha, MD^e, Sun-Uk Kwon, MD^f, Hee-Jun Bae, MD^g, Ji-Hoe Heo, MD^b, Byung-Chul Lee, MD^a, Byung-Woo Yoon, MD

Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea,

Department of Neurology, Hallym Neurological Institute, Anyang, Korea^a

Department of Neurology, Yonsei University Hospital, Seoul, Korea^b

Department of Neurology, Eulji General Hospital, Eulji University, Seoul, Korea^c

Department of Neurology, Ilsan Paik Hospital, Inje University, Goyang, Korea^d

Department of Neurology, Inha University Hospital, Incheon, Korea^e

Department of Neurology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea^f

Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea^g

Cardioembolic stroke related to atrial fibrillation is problematic due to high recurrence, mortality, and morbidity rates. The optimal anticoagulant therapy therefore needs to be applied to prevent the occurrence of a second stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. The oral anticoagulant warfarin has traditionally been used, but it is limited by its narrow efficacy window, complex pharmacokinetics, and multiple drug interactions, thus requiring frequent blood monitoring. New oral anticoagulants have recently been developed that target a specific coagulation component. Dabigatran (a direct thrombin inhibitor) and rivaroxaban, apixaban, and edoxaban (inhibitors of factor Xa) have advantages of rapid action time, short half-life, stable plasma concentration, and few drug interactions. Large randomized clinical trials and meta-analyses have recently been published on the efficacy and safety of these new oral anticoagulants. Based on the results obtained in recent clinical trials, we have revised the recommendations for selecting optimal anticoagulant therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation.

J Korean Neurol Assoc 34(3):184-192, 2016

Key Words: Oral anticoagulant, Ischemic stroke, Secondary prevention, Atrial fibrillation, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban

Received January 28, 2015 Revised March 9, 2015 Accepted March 9, 2015

Address for correspondence: Kyung-ho Yu, MD

Department of Neurology, Hallym Neurological Institute, 22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea

Tel: +82-31-380-3743 Fax: +82-31-380-4659 E-mail: ykh1030@hallym.ac.kr

This is a secondary publication of an essay of same title which was published in Journal of Stroke 2015; 17(2): 210-215 by permission of the Korean Stroke Society Editor.

This article was copublished in Journal of Stroke as form of Executive Summary.

서 론

우리나라 병원기반 등록자료에 의하면 심장성색전뇌졸중은 점차 증가하여 최근에는 전체 허혈뇌졸중의 약 20%를 차지하고 있으며,¹ 허혈뇌졸중 환자의 19%에서 심방세동이 있다.² 심방세동은 심장성색전뇌졸중의 가장 흔한 위험인자로 나이가 들수록 유병률이 높아지므로,³ 향후 심방세동으로 인한 허혈뇌졸중의 발생은 증가할 것이다. 심방세동으로 인한 허혈뇌졸중이나 일과성허혈발작이 발생한 경우, 출혈 부담이나 특별한 금기사항이 없다면 이차예방을 위한 항응고제치료는 반드시 고려해야 한다. 항응고제는 전통적으로 와파린을 사용해왔으나 최근 효과와 안전성이 입증된 새로운 경구항응고제(New oral anticoagulant, NOAC)가 개발, 승인되면서 심방세동 환자의 뇌졸중 이차예방을 위한 주요 치료법으로 자리잡고 있다. 2015년 1월 현재 직접트롬빈억제제인 다비가트란(dabigatran)과 직접 Xa억제제인 리바록사반(rivaroxaban), 아픽사반(apixaban), 에독사반(edoxaban)이 대표적인 약물이며, 국내에서 다비가트란, 리바록사반, 그리고 아픽사반은 승인을 받아 임상진료실에서 처방이 가능하고, 에독사반은 심사 중이다. 뇌졸중임상연구센터(Clinical Research Center for Stroke) 진료지침 집필위원회(이하 집필위원회)는 2007년 6월 30일까지 발표된 근거를 반영하여 제1판 한국뇌졸중임상진료지침을 2009년 5월에 발간하였다. 2009년 뇌졸중 이차예방 진료지침에는 새로운 항응고제에 대한 권고안이 포함되지 않았는데(Table 1), 그 동안 발표된 새로운 항응고제의 임상시험, 세부분석, 그리고 메타분석 연구의 근거가 뇌졸중 이차예방을 위한 항혈전제 치료에 중요한 영향을 줄 수 있다고 판단하여 진료지침을 개정하기로 결정하였다.

근거 검색과 근거수준 평가 방법

진료지침 개정 과정은 국제 표준 방법인 Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE II)에 따라서 진행하였

다. 지침 개정에 필요한 모든 증거를 검색, 수집, 평가하여 근거수준과 권고수준을 정하였다. 문헌 수집은 한국뇌졸중임상연구센터의 표준 방법에 따라서 검색 기간, 발표 형식, 중요단어, 검색 방법, 데이터베이스 종류를 정하였다. 본 지침 개정을 위하여 Pubmed, National Guideline Clearinghouse에서 2007년 7월부터 2014년 5월까지 심방세동(atrial fibrillation) AND 뇌졸중(stroke) OR 일과성허혈발작(transient ischemic attack) AND 항응고제(anticoagulant) AND 다비가트란(Dabigatran) OR 리바록사반(Rivaroxaban) OR 아픽사반(Apixaban) OR 에독사반(Edoxaban) AND 와파린(Warfarin) AND 뇌졸중(Stroke) 키워드를 가진 연구논문 중 메타분석/체계적분석 논문, 무작위대조군비교연구 논문으로 제한하여 자료를 추출하였다. 일차 검색으로 심방세동 환자에서 항응고제 사용에 대한 검색을 진행하였고, 이차 검색으로 뇌졸중 또는 일과성허혈발작이 있는 환자로 국한하여 항응고제 사용에 대한 검색을 진행하였다. 이 중 카테터절제(catheter ablation), 심장울동전환(cardioversion), 판막치환술(valve replacement surgery), 좌심방귀폐쇄술(left atrial appendage closure)을 받은 환자를 대상으로 한 연구는 배제하였다.

비판적심방세동 환자의 이차예방 진료지침 개정을 위해서 앞에 기술한 검색 방법에 따라 무작위대조군비교연구 8개, 메타분석 5개, 하위분석 4개, 국외 진료지침 3개를 추출하였다. 권고수준은 근거수준에 따라 결정하였는데, 근거자료의 수준을 평가하기 위해서는 코크란(Cochrane)에서 제공하는 GRADEpro를 활용하였다. GRADEpro는 1) 디자인한계, 2) 이형성(inconsistency), 3) 간접성(indirectness), 4) 부정확성, 5) 출판비틀림에 대하여 평가기준을 제공하였고, 각 항목당 0 (없음), 1 (중대함), 2 (매우 중대함)로 구분하여, 근거의 질을 높음(high), 중간(moderate), 낮음(low), 매우 낮음(very low)으로 평가한다. 본 개정 지침에서는 국외 진료지침 3개를 제외한 17개의 새로운 근거자료에 대해서 GRADEpro방법을 적용하여 근거의 질을 평가하였다. 집필위원회에서 채택한 개정 권고안의 근거수준과 권고수준은 US Agency for Health Care

Table 1. Previous Recommendations for Antithrombotic Management of Patients with Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (2009)

1	Warfarin treatment (INR 2.0 - 3.0) is recommended, unless contraindicated, in patients with ischemic stroke or TIA coexisting with sustained or paroxysmal AF (Evidence level: Ia, Recommendation grade: A).
2	If anticoagulants cannot be used, aspirin can be used instead (Evidence level: Ia, Recommendation grade: A)
3	A recommended daily dose of aspirin is 325mg. In Korea, a prescribable dose of 300mg may be considered (Evidence level: IV, Recommendation grade: GPP).
4	For the recurrence of ischemic stroke or TIA in the AF patients already receiving adequate anticoagulation therapy, increasing the therapeutic target to INR 2.5-3.5 or initiating a combination with antiplatelet agents may be considered (Evidence level: IV, Recommendation grade: C).

INR; international normalized ratio, TIA; transient ischemic attack, AF; atrial fibrillation, GPP; good practice point.

Table 2. Statement method of the Korean Stroke Clinical Practice Guideline

Level	Type of Evidence
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials.
Ib	Evidence obtained from at least one randomized controlled trial.
IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization.
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.
III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies.
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities.
Grade	Recommendation
A (Evidence Levels Ia, Ib)	Required - at least one randomized controlled trial as part of the body of literature of overall good quality and consistency addressing specific recommendation.
B (Evidence Levels IIa, IIb, III)	Required - availability of well conducted clinical studies but no randomized clinical trials on the topic of recommendation.
C (Evidence level IV)	Required - evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates absence of directly applicable clinical studies of good quality.
GPP (Good practice points)	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

GPP; good practice point.

Policy and Research에서 제안한 방식에 기반을 두었다(Table 2). 각 권고사항은 수정 델파이(Delphi)방법을 통해 뇌졸중임상연구센터에서 지명한 전문가 합의에 의해 도출되었고 뇌졸중임상연구센터 운영위원회의 검토와 의견을 반영하여 수정 과정을 거친 후 최종 권고안을 마련하였다.

심방세동 환자의 항혈전제 치료에 대한 새로운 연구 자료

1. 대규모 임상연구

1.1. Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE)-A⁴

ACTIVE-A는 항응고제 치료가 부적합한 심방세동 환자 7,554명을 대상으로 아스피린 단독요법과 아스피린/클로피도그렐 병합요법을 비교한 연구이다. 일차결과변수인 뇌졸중, 심근경색, 비중추신경계 전신색전증 또는 혈관성사망의 복합사건 연간발생률이 병합요법군 6.8%로 단독요법군 7.6%에 비해 유의하게 낮았지만 (relative risk [RR], 0.89; 95% confidence interval [CI], 0.81-0.98; $p=0.01$), 주요출혈 부작용의 연간발생률은 병합요법군에서 유의하게 높았다(2.0% versus 1.3%; RR [95% CI], 1.57 [1.29-1.92]; $p<0.001$). 아스피린 단독투여에 비해 아스피린/클로피도그렐 병용요법을 했을 때 주요혈관사건 발생의 상대위험도가 0.89이지만 절대위험도 감소는 0.8%/년인 반면 주요출혈에 대해 절대위험도증가가 0.7%/년이다. 주요출혈과 주요혈관사건 발생을

합쳐서 결과변수로 보면 상대위험도는 0.97로 유의하다고 판단하기 힘들다. 병합요법이 단독요법에 비하여 뇌졸중과 혈관질환 발생에 대한 우월한 예방효과를 입증한 대규모 연구였지만, 출혈부작용이 높았던 점은 고려해야 할 부분이다.

1.2. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY)⁵

RE-LY 임상시험은 한 가지 이상 위험인자가 있는 비판막성심방세동 환자 18,113명을 대상으로 두 가지 용량의 트롬빈억제제인 다비가트란과 와파린을 비교한 PROBE(prospective, randomized, open-label, blinded endpoint) 연구이다. 다비가트란-110 mg, 다비가트란-150 mg, 와파린 군에서 뇌졸중 또는 전신색전증의 연간 발생빈도는 각각 1.53%, 1.11%, 1.69%였고, 주요출혈 부작용의 연간 발생빈도는 2.71%, 3.11%, 3.36% 였다. 다비가트란 - 110 mg은 와파린에 비하여 뇌졸중 또는 전신색전증의 발생에 대한 예방 효과는 비슷하였고(RR [95% CI], 0.91 [0.74-1.11]; $p<0.001$ for non-inferiority; $p=0.34$ for superiority), 주요출혈은 유의하게 감소하였다($p=0.03$). 다비가트란 - 150 mg은 와파린에 비하여 효과 면에서는 우월하였고(RR [95% CI], 0.61 [0.53-0.82]; $p<0.001$ for superiority), 안전성은 비슷하였다($p=0.31$). 또한, 인종, 지역에 따른 차이를 분석한 RE-LY의 세부연구에서⁶ 와파린 대비 다비가트란의 효과와 안전성은 인종에 따라 큰 차이가 없었다. 단, 와파린을 복용했을 때 출혈뇌졸중이 비아시아인에 비해서 아시아인에서 더 많이 발생하였는데 다비가트란을 복용했을 때는 두 인종 모두 유

의하게 감소하였다.

1.3. Long-term Multicenter Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-ABLE)⁷

RELY-ABLE은 RE-LY의 평균 2년동안 추적관찰하고 추가로 2.25년 더 연장하여 다비가트란 110 mg과 150 mg을 비교한 장기 추적관찰연구로 연간 뇌졸중 혹은 전신색전증 빈도는 다비가트란 - 110 mg, 다비가트란 - 150 mg에서 각각 연간 1.60%, 1.46%로 이전 결과와 유사하였으나, 주요출혈 부작용은 연간 2.99%, 3.74%로 다비가트란 - 150 mg에서 유의하게 증가하는 경향을 보였다.

1.4. Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF)⁸

ROCKET-AF는 중등도 이상 위험성이 있는 심방세동 환자 14,264명에서 Xa억제제인 리바록사반(20 mg, 1일 1회; 사구체여 과율 30-49 mL/min인 경우 15 mg, 1일 1회)과 와파린을 비교한 무작위이중맹검 임상시험이다. ROCKET-AF는 다른 임상시험에 비해 뇌졸중 이차예방에 해당하는 뇌졸중 또는 일과성허혈발작의 과거력이 있는 환자가 52.4%로 다른 연구에 비해서 높았고, 와파린 군에서 INR이 목표범위에 유지된 기간(time in INR therapeutic range, TTR)이 55%로 다른 연구에 비하여 낮았다. 치료의도집단(Intention-to-treat)분석에서 연간 뇌졸중과 전신색전증 발생률은 리바록사반 2.1%, 와파린 2.4%로 비열등성은 입증하였으나 우월성은 입증하지 못했다(hazard ratio [HR], 0.88; [95% CI], 0.74-1.03; $p<0.001$ for noninferiority; $p=0.12$ for superiority). 그러나 계획서순응집단(per-protocol)분석에서는 리바록사반 1.7%/년, 와파린 2.2%/년으로 비열등성과 우월성이 함께 입증되었다(HR [95% CI], 0.79 [0.66-0.96]; $p<0.001$ for non-inferiority; $p=0.01$ for superiority). 주요출혈과 임상적으로 의미있는 출혈부작용은 14.9%, 14.5%로 두 군에서 차이가 없었으나(HR [95% CI], 1.03 [0.96-1.11]; $p=0.44$), 두개내출혈(0.5% vs. 0.7%, $p=0.02$)과 치명적출혈(0.2% vs. 0.5%, $p=0.003$)은 리바록사반에서 유의하게 낮았다.

1.5. Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment (AVERROES)⁹

AVERROES는 와파린 사용이 어려운 심방세동 환자 5,599명에서 아스피린과 Xa억제제인 아픽사반(5 mg, 1일 2회; 80세 이상, 체중 60kg 이하, 혈장크레아티닌 >1.5 mg/dL 중 두 가지 이상에 해당되는 경우 2.5 mg, 1일 2회)을 비교한 이중맹검 연구이다. 아스피린, 아픽사반 군에서 연간 뇌졸중 또는 전신색전증의 발생빈도는 각각 3.7%, 1.6%로 아픽사반 군에서 유의하게 감소하여(HR [95% CI], 0.45 [0.32-0.62]; $p<0.001$) 중간분석 후 종료되었다. 주요출혈 부작용은 아스피린, 아픽사반 각각 1.2%, 1.4%로 비슷하였다(HR [95% CI], 1.13 [0.74-1.75]; $p=0.57$).

1.6. Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)¹⁰

ARISTOTLE은 중등도 이상의 위험성이 있는 심방세동 환자 18,201명에서 와파린과 Xa억제제인 아픽사반(5 mg, 1일 2회; 80세 이상, 체중 60kg 이하, 혈장크레아티닌 >1.5 mg/dL 중 두 가지 이상에 해당되는 경우 2.5 mg, 1일 2회)을 비교한 이중맹검 연구이다. 연간 뇌졸중 또는 전신색전증의 발생빈도는 아픽사반, 와파린의 경우 각각 1.27%, 1.60%로 아픽사반 군에서 유의하게 감소하였고(HR [95% CI], 0.79 [0.66-0.95]; $p<0.001$ for noninferiority; $p=0.01$ for superiority), 주요출혈 부작용 또한 2.13%, 3.09%로 아픽사반 군에서 유의하게 감소하였다(HR [95% CI], 0.69 [0.60-0.80]; $p<0.001$). 아픽사반이 와파린에 비하여 뇌졸중 또는 전신색전증의 발생에 대한 예방효과와 안전성에 대해 열등하지 않을 뿐만 아니라 우월함을 입증한 대규모 연구이다.

1.7. Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48)¹¹

ENGAGE AF-TIMI 48은 중등도 이상의 위험성이 있는 심방세동 환자 21,105명에서 와파린과 Xa억제제인 에독사반을 비교한 이중맹검 연구이다. 연간 뇌졸중 또는 전신색전증 발생빈도는 에독사반 - 30 mg, 에독사반 - 60 mg, 와파린의 경우 각각 1.61%, 1.18%, 1.50%로 비슷하였고(에독사반 - 30 mg: HR [95% CI], 1.07 [0.87-1.31]; $p=0.005$ for noninferiority; 에독사반 - 60 mg: HR [95% CI], 0.79 [0.63-0.99]; $p<0.001$ for noninferiority), 주요출혈 부작용은 1.61%, 2.75%, 3.43%로 에독사반 군에서 의미있게 낮았다(에독사반 - 30 mg: HR [95% CI], 0.47 [0.41-0.55]; $p<0.001$; 에독사반 - 60 mg: HR [95% CI], 0.80 [0.71-0.91]; $p<0.001$). 에독사반이 와파린에 비하여 뇌졸중 또는 전신색전증의 발생에 대한 예방 효과와 안전성이 열등하지 않음을 입증한 대규

모 연구이다.

2. 메타분석 연구

RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE 세 가지 임상시험에 대한 메타분석 연구에서¹² 와파린과 비교하여 새로운 항응고제는 뇌졸중과 전신색전증 발생 상대위험도가 0.78 (95% CI 0.67-0.92)로 유의하게 감소하였다. 두개내출혈은 새로운 항응고제가 와파린에 비해 50% 이상 의미있게 감소하였으나(RR 0.49, 95% CI 0.36-0.66), 주요출혈(RR 0.88, 95% CI 0.71-1.09)은 감소 경향만을, 위장관내출혈(RR 1.25, 95% CI 0.91-1.72)은 증가 경향을 보였다.

2상과 3상 임상시험 12개에 대한 메타분석 연구에서도¹³ 와파린과 비교하여 새로운 항응고제는 뇌졸중과 전신색전증의 위험을 유의하게 감소시켰다(RR [95% CI], 0.77 [0.70-0.86]). 두개내출혈은 새로운 항응고제에서 유의한 감소 결과(RR [95% CI], 0.46, [0.39-0.56])를 보였으나, 주요출혈(RR, [95% CI], 0.86 [0.72-1.02])은 감소 경향만을 보였다.

뇌출혈 위험도 평가가 주 목적이었던 6개 임상시험의 메타분석 연구에서¹⁴ 뇌출혈에 대한 새로운 항응고제의 안전성을 확인하였다. 와파린과 비교하여 새로운 항응고제의 뇌출혈 교차비는 0.49 (95%CI, 0.36-0.65)로 의미있는 감소 효과를 보였고, 약물 사이에 의미있는 차이는 관찰되지 않았다.

RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에 대한 메타분석에서¹⁵ 와파린과 비교하여 새로운 항응고제의 뇌졸중과 전신색전증 상대위험도는 0.81 (95% CI 0.73-0.91; $p < 0.0001$)로 유의한 감소 효과를 보였다. 두개내출혈은 새로운 항응고제에서 의미있게 감소하였으나(RR 0.48, 95% CI 0.39-0.59), 위장관내출혈은 증가하였다(RR 1.25, 95% CI 1.01-1.55). 새로운 저용량 항응고제는 뇌졸중 또는 전신색전증 발생에 대하여 와파린과 비슷한 감소 효과를 보였고, 출혈부작용의 감소와 허혈뇌졸중의 증가 경향이 동시에 나타났다.

3. 새로운 항응고제의 뇌졸중 이차예방 효과에 대한 세부 분석연구

RE-LY 연구에서 뇌졸중 또는 일과성허혈발작의 기왕력이 있는 환자와 없는 환자를 비교한 세부분석 연구가¹⁶ 발표되었다. 뇌졸중 또는 일과성허혈발작의 기왕력이 있는 환자군에서 연간 뇌졸중 또는 전신색전증의 발생빈도는 다비가트란 - 110 mg, 다비가트란 -

150 mg, 와파린 군에서 2.32%, 2.07%, 2.78%로 비슷하였고, 주요출혈 부작용은 와파린에 비해 다비가트란 - 110 mg 군에서 유의하게 감소하였고, 다비가트란 - 150 mg 군도 비슷하였다. 이는 와파린과 비교하여 다비가트란이 이차예방 효과와 안전성에서 열등하지 않다고 해석할 수 있다.

ROCKET-AF 연구에서¹⁷ 뇌졸중 또는 일과성허혈발작의 기왕력이 있는 환자군의 연간 뇌졸중 또는 전신색전증 발생빈도는 리바록사반, 와파린 군에서 각각 2.79%, 2.96%였고, 주요출혈과 임상적으로 의미있는 출혈부작용은 13.31%, 13.37%로 비슷하였다. 즉, 와파린과 비교하여 리바록사반이 이차예방 효과와 안전성이 열등하지 않았다.

AVERROES 연구에서는¹⁸ 뇌졸중 또는 일과성허혈발작의 기왕력이 있는 환자군의 연간 뇌졸중 또는 전신색전증 발생빈도가 아픽사반, 아스피린 군에서 각각 2.39%, 9.16%로 아픽사반 군에서 더 낮았고, 주요출혈 부작용 빈도는 기왕력이 있는 군에서 더 높았으나 각 치료 사이에는 차이가 없었다. 이는 아스피린과 비교하여 아픽사반이 이차예방효과가 우월함을 시사한다.

아픽사반을 이용한 또 다른 주요 임상시험인 ARISTOTLE 연구에서¹⁹ 뇌졸중 또는 일과성허혈발작 기왕력이 있는 환자의 뇌졸중 또는 전신색전증 발생빈도는 아픽사반, 와파린 군에서 각각 2.46, 3.24/100 patient-year로 절대감소율이 0.77 (95% CI -0.08-1.63)였고, 주요출혈 부작용은 아픽사반이 와파린에 비해 1.07/100 patient-year (95% CI 0.09-2.04)의 절대위험도 감소를 보였다. 이는 아픽사반의 이차예방 효과와 안전성이 우월하다고 해석할 수 있겠다.

RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE 연구를 모두 합쳐 뇌졸중 또는 일과성허혈발작 기왕력이 있는 환자에 대한 메타분석 연구에서는²⁰ 와파린과 비교하여 새로운 항응고제의 뇌졸중과 전신색전증의 교차비가 0.85 (95% CI, 0.74-0.99)로 14% 상대위험도 감소, 0.7%의 절대위험도 감소, 치료에 필요한 환자수 (NNT)는 134명으로 유의한 효과를 보였다. 또한 주요출혈도 새로운 항응고제 군에서 교차비는 0.86 (95% CI, 0.75-0.99)로 13% 상대위험도 감소, 0.8%의 절대위험도 감소, NNT는 125명으로 의미있게 감소하였다. 전반적으로 일과성허혈발작 또는 뇌졸중 환자에서 이차예방 효과에 대한 연구에서는 전체 환자 분석 결과와 비슷한 양상을 보였다.

4. 심방세동 환자에서 새로운 항응고제 치료에 대한 국내외 진로지침 개정 현황

지금까지 대규모 임상시험과 세부분석, 메타분석에서 평가한 네

가지 약물은 모두 와파린에 비해서 효과와 안전성이 비슷하거나 우월하였고, 특히, 출혈뇌졸중이 감소하였다. 이러한 결과에 기반하여 2012년 유럽 가이드라인에서는²¹ 와파린 사용이 필요하지만 와파린을 사용할 수 없을 때(예: 치료농도 유지가 어려울 때, 부작용이 있을 때, 혈액검사가 어려울 때) 새로운 항응고제 중 하나를 고려할 수 있다는 권고안을 포함하였다. 단, 심한 신기능저하가 있는 경우에는 고려 대상이 되지 않고, 처방 전후로 정기적으로 신기능에 대한 평가를 시행하도록 권고하였다. 2014년 American Heart Association/ American College of Cardiology/Heart Rhythm Society, American Heart Association/American Stroke Association에서는 각각 심방세동 환자 치료 가이드라인과²² 심장성색전증 환자의 이차예방 가이드라인을²³ 새롭게 개정하였다. 고위험 환자에서는 경구항응고제 사용을 권유하고 선택 약물로는 와파린 뿐만 아니라 다비가트란, 리바록사반, 아픽사반을 함께 권고하였다. 특히, INR 유지가 어려운 경우에는 새로운 항응고제 사용을 고려하고 신기능검사에 대한 가이드라인, 만성 신질환 환자와 투석 환자에서 새로운 항응고제 사용 제한에 대한 권고안도 유럽과 비슷하게 제시하였다. 우리나라 뇌졸중임상연구센터에서도 2013년에 뇌졸중 이차예방에 대한 진료지침을 수정하여 발표하였다.²⁴ 새로운 항응고제에 관한 연구결과를 기반으로 심방세동 환자 이차예방에서 항혈전치료의 선택 약물로 다비가트란, 리바록사반, 아픽사반을 권고하였다. 특히 와파린 대체제로 이들을 고려할 수 있다는 권고안을 권고수준 A, 근거수준 Ib로 제시하였다. 한편, 신장기능에 따른 용량선택과 사용 제한에 대한 권고 사항도 추가하였다.

비판막성심방세동을 동반한 뇌졸중 또는 일과성허혈발작 환자의 뇌졸중 이차예방분야 수정 권고안

최근 다비가트란, 리바록사반, 아픽사반, 에독사반에 대한 대규모 무작위시험 결과가 발표되면서 비판막성심방세동 환자에서 뇌졸중 이차예방 약물로 와파린을 대체할 수 있는 새로운 경구항응고제가 각광을 받기 시작하였다. 2015년 1월 현재, 네 가지 약물 중에서 에독사반을 제외한 세 가지 약물은 승인을 받아 사용 중이고, 에독사반은 FDA 승인 대기 중이다. 2009년 심방세동 환자에서 한국 뇌졸중 이차예방 권고안에는 새로운 항응고제 대한 내용이 전혀 반영되지 않았다. 따라서 본 제안은 일차예방 개정 방향을 기반으로 하여 최근 추가된 이차예방 관련 세부분석과 메타분석 연구 자료를 참고하여 표3과 같이 제시한다(Table 3).

새로운 근거와 권고수준 결정 배경

1. 지속 또는 발작비판막성심방세동을 동반한 허혈뇌졸중 또는 일과성허혈발작 환자에서 특별한 금기가 없는 한 뇌졸중의 이차예방 목적으로 와파린 또는 새로운 경구항응고제인 다비가트란, 리바록사반, 아픽사반을 사용할 수 있다.(근거수준 Ia, 권고수준 A) 약물의 선택은 환자의 임상특성 또는 약물상호작용에 따라 판단한다.(GPP) (신규권고안)

뇌졸중이나 일과성허혈발작 환자만을 대상으로 하였던 European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)에서²⁵ 와파린 효과가 입

Table 3. Revised Recommendations for Antithrombotic Management of Patients with Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

1	For patients who had ischemic stroke or transient ischemic attack with persistent or paroxysmal nonvalvular atrial fibrillation, oral anticoagulant therapy with warfarin, dabigatran, rivaroxaban, or apixaban is recommended for the prevention of recurrent stroke if not contraindicated (Evidence level: Ia, Recommendation grade: A). The selection of an anticoagulation therapy should be individualized based on clinical characteristics, patient preference, and potential for drug interactions (Recommendation grade: GPP). (New recommendation)
2	For patients treated with warfarin, adjusted-dose warfarin therapy targeting INR 2.0-3.0 is recommended (Evidence level: Ia, Recommendation grade: A). (Modified recommendation)
3	For patients treated with new oral anticoagulants, renal function should be evaluated prior to initiation of new oral anticoagulant. For patients with severe renal impairment, dabigatran, rivaroxaban, and apixaban are not recommended (Evidence level: III, Recommendation grade: B). (New recommendation)
4	For patients who had a cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack despite adequate anticoagulation with warfarin, warfarin therapy targeting a higher INR, addition of an antiplatelet agent, or switch to one of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban can be considered. (Evidence level: IV, Recommendation grade: C). (Revised recommendation)
5	Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban can be considered in patients with nonvalvular atrial fibrillation who have a history of intracranial hemorrhage, or are at high risk of intracranial hemorrhage (Evidence level: III, Recommendation grade: B). (New recommendation)
6	For patients with ischemic stroke or TIA and atrial fibrillation who are not able to use oral anticoagulants, antiplatelet agent should be considered (Evidence level: I, Recommendation level A). Aspirin monotherapy or aspirin plus clopidogrel combination therapy can be considered, and the selection of antiplatelet therapy should be based on balancing the risks of ischemic events and major bleedings (Evidence level: Ib, Recommendation grade: A). (Modified recommendation)

증되었고, 뇌졸중 이차예방에 대한 와파린의 추가적인 대규모 임상시험은 없었으나, 뇌졸중 이차예방(일부 환자는 이차예방에 해당)에 대한 와파린 임상시험을 합하여 메타분석한 결과에서²⁶ 효과가 입증되었으므로 지속 또는 발작비판막성심방세동을 동반한 허혈뇌졸중 또는 일과성허혈발작 환자에서 특별한 금기가 없다면 뇌졸중 이차예방 목적으로 와파린을 사용하는 것에 대해 근거수준 Ia, 그리고 권고수준 A를 부여하며 기존 권고안을 유지하였다. 새로운 항응고제는, 대규모 임상시험에서^{5,8,10,11} 와파린과 비교하여 효과와 안전성이 동등하거나 우월함이 입증되었고, 임상연구마다 차이는 있지만 4개의 메타분석에서도¹²⁻¹⁵ 와파린과 비교하여 효과와 안전성이 동등하거나 우월하였다. 뇌졸중 이차예방에 해당되는 환자만을 분석한 하위그룹분석에서도¹⁶⁻¹⁹ 와파린 대비 효과와 안전성이 전체 환자의 결과와 차이가 없었고, 이차예방에 대한 메타분석에서 와파린에 비해 뇌졸중 또는 전신색전증, 출혈뇌졸중, 그리고 주요출혈 부작용을 유의하게 감소시켰으므로,²⁰ 지속 또는 발작비판막성심방세동을 동반한 허혈뇌졸중 또는 일과성허혈발작 환자에서 특별한 금기가 없다면 뇌졸중 이차예방 목적으로 와파린 또는 새로운 경구항응고제인 다비가트란, 리바록사반, 아픽사반을 사용할 수 있다는 권고안에 근거수준 Ia를 부여하고, 권고수준 A를 부여하였다. 약물 제시 순서는 대규모 임상연구 발표와 사용 승인 순서를 고려하여 표기하였다. 단, 대체 약물 선택은 직접 비교 연구가 없으므로 GPP 수준으로 권고하였다.

2. 와파린 사용시에는 INR 2.0-3.0 목표로 약물농도 조절이 권장된다.(근거수준Ia, 권고수준A) (수정권고안)
와파린의 효과가 입증된 EAFI²⁵ 와 메타분석에서²⁶ INR 2.0-3.0을 목표로 용량을 조절하였으므로 기존 근거수준 Ia, 그리고 권고수준 A를 유지하였다.

3. 새로운 경구항응고제 사용을 고려할 때 신기능을 평가해야 한다. 항응고제 치료가 필요한 비판막성심방세동 환자에서 중증의 신기능저하가 있는 경우 다비가트란, 리바록사반 및 아픽사반 사용은 권장되지 않는다.(근거수준 III, 권고수준 B) (신규권고안)
새로운 항응고제 무작위대조군비교연구는 신기능에 따른 용량 조절을 시도하거나 중증의 신기능저하의 경우 제외하는 기준을 두었다. 국내 식약처 허가기준은 약물마다 다른 기준을 제시하고 있는데 다비가트란에서는 크레아티닌청소율 30 mL/min 이하의 경우 금기, 리바록사반과 아픽사반에서는 중증 신기능저하에서 약물 감량을 통한 신중한 투여를 권장하고 있다. 하지만, 기존 근거가 신기능에 따른 무작위연구가 아니었고, 크레아티닌청소율 15 mL/min

이하 환자에 대한 리바록사반, 아픽사반 사용의 임상 근거는 없는 상황으로 약물마다 서로 다른 근거를 제시하기보다는 중증 신기능저하에서는 새로운 항응고제 사용을 권장하지 않는다는 권고안으로 근거수준 III, 권고수준 B를 제시하였다.

4. 와파린 치료를 받던 심방세동 환자에서 심장성허혈뇌졸중 또는 일과성허혈발작이 재발한 경우, INR 치료목표를 높이거나, 항혈소판제를 추가, 혹은 새로운 경구항응고제 사용을 고려할 수 있다.(근거수준 IV, 권고 수준C) (수정권고안)

와파린 사용 중 뇌졸중이 재발한 환자에 대한 항혈전제치료에 대한 임상시험은 없으나 임상현장에서 자주 발생하는 문제이므로 전문가 합의에 기반을 둔 권고안을 제시할 필요가 있다고 판단하였다. 기존 지침에서 INR 상향 조절을 근거수준 IV, 권고수준 C로 제시하였고, 다른 진료지침에서²¹⁻²³ 전문가 의견으로 새로운 경구항응고제를 고려할 수 있다고 제시하였다. 뇌졸중임상연구센터에서 의뢰한 전문가 합의에서도 같은 의견을 제시하여 근거수준 IV, 권고수준 C로 결정하였다.

5. 비판막성심방세동을 동반한 환자에서 두개내출혈을 경험했거나 두개내출혈의 위험이 높은 경우 이차예방으로 새로운 경구항응고제를 고려할 수 있다.(근거수준 III, 권고수준 B) (신규권고안)

뇌내출혈을 경험한 환자나 위험이 높은 환자만을 대상으로 한 임상시험은 없었다. 그러나, 임상시험,⁵⁻¹¹ 메타분석,¹²⁻¹⁵ 그리고 이차예방 환자만을 분석한 하위그룹분석에서도¹⁶⁻¹⁹ 새로운 항응고제는 와파린과 비교하여 출혈뇌졸중을 뚜렷하게 감소시켰다. 따라서 비판막성심방세동을 동반한 허혈뇌졸중 또는 일과성허혈발작 환자에서 출혈뇌졸중을 경험했거나 출혈뇌졸중의 위험이 높지만 항응고제 치료가 필요한 경우 새로운 경구항응고제를 고려할 수 있다는 내용을 근거수준 III, 권고수준 B로 제안하였다.

6. 비판막성심방세동을 동반한 허혈뇌졸중 또는 일과성허혈발작 환자에서 항응고제를 투여할 수 없다면, 항혈소판제치료가 고려되어야 한다.(근거수준 Ia, 권고수준 A) 항혈소판제는 아스피린 단독투여 또는 아스피린과 클로피도그렐 병용요법을 사용할 수 있으며, 출혈 위험성과 허혈성 혈관질환의 감소 효과 간의 균형을 고려하여 개별적으로 결정되어야 할 것이다.(근거수준 Ib, 권고수준 A) (수정권고안)

개정 전 진료지침은 항응고제를 사용할 수 없는 심방세동 환자에서 아스피린 사용을 근거수준 Ia, 권고수준 A로 권고하였는데 메타연구에서²⁷ 위약과 비교하여 항혈소판제의 예방효과가 입증되

었으므로 아스피린을 항혈소판제로 변경하였다. ACITIV-A에서⁴ 아스피린 단독투여에 비해 아스피린과 클로피도그렐 병용요법을 했을 때 주요혈관사건 발생의 상대위험도가 0.89이지만 절대위험도 감소는 0.8%/년인 반면 주요출혈에 대해 절대위험도 증가가 0.7%/년이다. 주요출혈과 주요혈관사건발생을 합쳐서 결과변수로 보면 상대위험도는 0.97로 효과가 있다고 판단하기 힘들다. 따라서 항혈소판제는 아스피린 단독투여 또는 아스피린과 클로피도그렐 병용요법을 사용할 수 있으며, 출혈 위험성과 허혈 혈관질환의 감소 효과 사이의 균형을 고려하여 개별적으로 결정해야 한다는 내용을 근거수준 Ib, 권고수준 A로 제안하였다.

7. 적절한 아스피린 용량으로는 하루 325 mg가 권장되나, 우리나라에서는 실제 처방 가능한 용량인 하루 300 mg을 고려할 수 있다. (근거수준IV, 권고수준GPP) (기존권고안에서 삭제)

비판막성심방세동 환자의 이차예방을 위해서 기존 권고안에 있던 아스피린 용량 선택 관련 권고사항은 근거수준이 낮고 진료현장에서 활용 가치가 낮아서 삭제하였다.

Acknowledgements

This study was supported by a grant of the Korean Healthcare technology R&D Project, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (A102065).

This is a secondary publication of an essay of same title which was published in Journal of Stroke 2015; 17(2): 210-215 by permission of the Korean Stroke Society Editor. This article was copublished in Journal of Stroke as form of Executive Summary.

REFERENCES

1. Jung KH, Lee SH, Kim BJ, Yu KH, Hong KS, Lee BC, et al. Secular trends in ischemic stroke characteristics in a rapidly developed country: results from the Korean Stroke Registry Study (secular trends in Korean stroke). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:327-334.
2. Kim BJ, Han MK, Park TH, Park SS, Lee KB, Lee BC, et al. Current status of acute stroke management in Korea: a report on a multicenter, comprehensive acute stroke registry. *Int J Stroke* 2014;9:514-518.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
4. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-2078.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
6. Hori M, Connolly SJ, Zhu J, Liu LS, Lau CP, Pais P, et al. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke* 2013;44:1891-1896.
7. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation* 2013;128:237-243.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
9. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
12. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-460.
13. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126:2381-2391.
14. Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol* 2013;70:1486-1490.
15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
16. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-1163.
17. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11:315-322.
18. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225-231.
19. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503-511.

20. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:3298-3304.
21. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-2747.
22. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:e199-e267.
23. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-2236.
24. Park JM, Hong KS, Han SW, Kim HY, Cho YJ, Kang K, et al. Focused update on primary stroke prevention in patients with atrial fibrillation in Korean Clinical Practice Guidelines for Stroke. *Korean J Stroke* 2012;14:106-115.
25. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
26. 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.
27. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.