

## 한국 뇌졸중 진료지침에서 심방세동 환자의 뇌졸중 일차예방에 관한 내용의 부분 개정

을지대학교 의과대학 신경과학교실<sup>1</sup>, 인제대학교 의과대학 일산백병원 신경과학교실<sup>2</sup>, 인제대학교 의과대학 상계백병원 신경과학교실<sup>3</sup>, 건국대학교 의학전문대학원 신경과학교실<sup>4</sup>, 한림대학교 의과대학 신경과학교실<sup>5</sup>, 인하대학교 의과대학 신경과학교실<sup>6</sup>, 연세대학교 의과대학 신경과학교실<sup>7</sup>, 울산대학교 의과대학 신경과학교실<sup>8</sup>, 서울대학교 의과대학 신경외과학교실<sup>9</sup>, 신경과학교실<sup>10</sup>, 가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실<sup>11</sup>

박종무<sup>1</sup> · 홍근식<sup>2</sup> · 한상원<sup>3</sup> · 김한영<sup>4</sup> · 조용진<sup>2</sup> · 강규식<sup>1</sup> · 유경호<sup>5</sup> · 나정호<sup>6</sup> · 허지희<sup>7</sup> · 권순억<sup>8</sup>  
오창완<sup>9</sup> · 배희준<sup>10</sup> · 이병철<sup>5</sup> · 윤병우<sup>10</sup> · 구자성<sup>11</sup>

### Focused Update on Primary Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation in Korean Clinical Practice Guidelines for Stroke

Jong-Moo Park<sup>1</sup>, Keun-Sik Hong<sup>2</sup>, Sang Won Han<sup>3</sup>, Hahn Young Kim<sup>4</sup>, Yong-Jin Cho<sup>2</sup>, Kyusik Kang<sup>1</sup>,  
Kyung-Ho Yu<sup>5</sup>, Joung-Ho Rha<sup>6</sup>, Ji Hoe Heo<sup>7</sup>, Sun-Uck Kwon<sup>8</sup>, Chang Wan Oh<sup>9</sup>, Hee-Joon Bae<sup>10</sup>,  
Byung-Chul Lee<sup>5</sup>, Byung-Woo Yoon<sup>10</sup>, Jaseong Koo<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Eulji University College of Medicine, Daejeon; <sup>2</sup>Department of Neurology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang; <sup>3</sup>Department of Neurology, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul; <sup>4</sup>Department of Neurology, Konkuk University College of Medicine, Seoul; <sup>5</sup>Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, Anyang; <sup>6</sup>Department of Neurology, Inha University College of Medicine, Incheon; <sup>7</sup>Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul; <sup>8</sup>Department of Neurology, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; <sup>9</sup>Department of Neurosurgery, <sup>10</sup>Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>11</sup>Department of Neurology, Catholic University College of Medicine, Seoul, Korea

Pivotal clinical trials testing the efficacy of new antithrombotics for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation have been published since the release of the first edition of Korean clinical practice guidelines for primary stroke prevention. From July 2007 to August 2012, 5 clinical studies and update of guidelines in Europe and North America were identified through systematic search. In patients with atrial fibrillation who were unsuitable for warfarin, the combination of clopidogrel and aspirin reduced the risk of stroke at the cost of increased major bleedings as compared to aspirin. In patients with nonvalvular atrial fibrillation and risk factors for stroke, new oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban and apixaban, were as effective as or more effective than warfarin in preventing stroke or systemic embolism. The risks of major bleeding with novel anticoagulants were similar to or lower than that of warfarin. Particularly, the risk of intracranial bleeding was significantly lower with novel anticoagulants than with warfarin. In this report, we summarized the new evidences and updated our recommendations for primary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. (Korean J Stroke 2012;14:106-115)

**KEY WORDS:** Stroke, Practice guideline, Primary prevention, Atrial fibrillation, Antithrombotic therapy

**Received:** November 14, 2012 / **Revised:** November 21, 2012 / **Accepted:** November 23, 2012

**Address for correspondence:** Jaseong Koo, MD, PhD

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea  
Tel: +82-2-2258-6074, Fax: +82-2-599-9686, E-mail: nrkoomh@chol.com

This work is supported by the grant of the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry of Health and Welfare, Korea (A102065).

## 한국 뇌졸중 진료지침 부분 개정의 필요성

뇌졸중 임상연구센터에서 보건복지부 지원을 받아 2009년 발간한 뇌졸중 진료지침 제1판에서는 외국 진료지침의 권고사항 및 그 근거를 제시하고, 우리나라 진료 현실을 고려하여 국내 권고사항을 기술하였다.<sup>1</sup> 제1판 진료지침은 2007년 6월 30일까지 발표된 근거자료들을 반영하여 작성되었는데, 이후 뇌졸중 진료에 영향을 줄 수 있는 중요한 연구결과들이 다수 발표됨에 따라 뇌졸중 진료지침 집필위원회에서는 이를 반영할 필요가 있다고 판단하였다. 이에 따라 뇌졸중 일차예방 집필위원회는 문헌검색과 전문가들의 의견을 수렴하여 개정이 필요하다고 판단되는 주제들을 선정하였는데, 심방세동 환자에서의 뇌졸중 일차예방에 대한 진료지침도 개정하기로 결정하였다. 진료지침 개정의 근거 문헌 조사를 위한 검색도구로 MEDLINE/PubMed를 이용하였으며 ‘atrial fibrillation’, ‘stroke’, ‘prevention’을 핵심 검색어로 하여 2007년 7월 1일부터 2012년 8월 31일까지 영어로

발표된 무작위배정 임상연구들을 검색하였고, 그 결과 5개의 임상연구가 확인되었다.<sup>2-6</sup> 또한 미국과 유럽에서 2007년 7월 1일 이후 발표한 심방세동 환자의 혈전색전증 예방을 위한 진료지침 개정안도 확인하였다.<sup>7-12</sup> 본 논문에서는 검색을 통하여 확인된 연구 결과들과 유럽과 미국에서 발표한 진료지침 개정안을 정리하여 기술하고, 이를 바탕으로 심방세동 환자의 뇌졸중 일차예방에 대한 진료지침의 개정안을 제시하고자 한다.

## 심방세동 환자의 뇌졸중 일차예방: 개정 전 권고사항

2009년 제1판 진료지침을 기술할 당시의 주요 외국 진료지침들의 권고사항과 개정 전 국내 진료지침의 권고사항은 표 1과 같다. 2009년의 국내진료지침의 권고사항은 2007년 6월 30일까지 발표된 임상연구와 이를 바탕으로 한 메타분석 결과 및 2003년에 발표된 유럽의 European Union

**TABLE 1.** Korean guideline for primary stroke prevention in patients with atrial fibrillation (May 2009)

제1판 진료지침 작성 시 참고한 외국의 권고사항

1. Anticoagulation of patients with atrial fibrillation (AF) who have valvular heart disease (particularly those with mechanical heart valves) is recommended (ASA: Grade of Recommendation A, Level of Evidence Ia).
2. Anti-thrombotic therapy (warfarin or aspirin) is recommended to prevent stroke in patients with nonvalvular AF according to assessment of their absolute stroke risk, estimated bleeding risk, patient preferences, and access to high-quality anticoagulation monitoring (ASA: Grade of Recommendation A, Level of Evidence Ia).
3. Warfarin (INR 2.0 to 3.0) is recommended for high-risk (4% annual risk of stroke) patients (and most moderate-risk patients according to an assessment of bleeding risk) with AF who have no clinically significant contraindications to oral anticoagulants (ASA: Grade of Recommendation A, Level of Evidence Ia).
4. Long-term oral anticoagulation therapy (target INR 2.5; range 2.0-3.0) should be considered for all AF patients at high risk of embolism: age >75 years, or age >60 years plus risk factors such as high blood pressure, left ventricular dysfunction, and diabetes mellitus (EUSI: Grade of Recommendation A, Level of Evidence Ia).
5. Long-term aspirin (325 mg per day) or warfarin is recommended for patients with non-valvular AF at moderate risk of embolism: age 60-75 years without additional risk factors (EUSI: Grade of Recommendation A, Level of Evidence Ia).
6. Warfarin is recommended for AF patients aged 60-75 with diabetes or coronary heart disease (EUSI: Grade of Recommendation A, Level of Evidence Ia).
7. Although not yet established by randomised studies, in patients over 75 years, warfarin may be used with a lower INR (target INR of 2.0; range 1.6-2.5) to decrease the risk of haemorrhage (EUSI: Grade of Recommendation C, Level of Evidence IV).
8. Patients with AF unable to receive oral anticoagulants should be offered aspirin (EUSI: Grade of Recommendation A, Level of Evidence Ia).
9. Long-term aspirin (325 mg per day) or no therapy is recommended for patients with non-valvular AF at low risk of embolism: age <60 years without additional risk factors (EUSI: Grade of Recommendation A, Level of Evidence Ia).
10. Patients with AF who have prosthetic heart valves should receive long-term anticoagulation with a target INR based on the prosthesis type, but not less than INR 2-3 (EUSI: Grade of Recommendation B, Level of Evidence IIa).

제1판 진료지침 국내의 권고사항

1. 판막질환이 동반된 - 특히 기계판막 치환술을 시행 받은 - 심방세동이 있는 환자에게는 뇌졸중의 일차예방을 위해 항응고치료를 해야 한다(권고수준 A, 근거수준 Ia).
2. 비판막성 심방세동 환자에게 뇌졸중예방을 위해 항혈전치료(와파린 또는 아스피린)를 해야 하는데, 이는 개개인의 위험도, 출혈가능성, 환자의 선호도 및 항응고효과 모니터링의 충실성을 고려하여 판단한다(권고수준 A, 근거수준 Ia).
3. 항응고치료를 심각한 부작용증이 없는 고위험도(1년 뇌졸중위험도 4% 이상) 심방세동 환자에서 와파린(INR 2.0-3.0) 사용이 추천된다(권고수준 A, 근거수준 Ia).
4. 75세 이상의 고령의 심방세동 환자에서도 뇌졸중의 일차예방목적으로 와파린(INR 2.0-3.0) 사용이 추천된다(권고수준 A, 근거수준 Ib).

Stroke Initiative (EUSI) 진료지침<sup>13</sup>과 2006년에 발표된 미국의 American Stroke Association (ASA) 진료지침<sup>14</sup>을 참고하여 작성된 것이다. 판막질환이 동반된 심방세동 환자에서는 항응고치료를 권고하였다. 판막질환이 동반되지 않은 심방세동 환자에서도 뇌졸중예방을 위해 항혈전치료가 필요하고, 뇌졸중 위험도를 평가하는 CHADS<sub>2</sub> 점수에 따라 2점 이상의 고위험군에서는 와파린 항응고치료를 추천하였다. 한편 Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study (BAFTA) 결과에 따라 75세 이상의 고령의 심방세동 환자에서도 뇌졸중의 일차예방 목적으로 와파린이 추천되었다.

**2007년 7월 1일부터 2012년 8월 31일 사이에 발표된 주요 연구결과(Table 2)**

2007년 7월 1일부터 2012년 8월 31일 사이에 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증 예방을 위한 새로운 항혈전요법을 연구한 5개의 무작위배정 임상시험들의 결과가 발표되었다. 새로운 항혈전요법은 아스피린과 클로피도그렐 병용요법<sup>2</sup> 및 와파린과는 작용기전이 다른 새로운 경구 항응고제들이었다. 새로운 경구 항응고제들로는 직접 트롬빈억제제(direct thrombin inhibitor)인 dabigatran과 혈액응고인자 Xa억제제(Factor Xa inhibitor)인 rivaroxaban 및 apixaban의 임상시험 결과가 발표되었다.<sup>3-6</sup>

**1. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation (The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events, ACTIVE A)<sup>2</sup>**

ACTIVE A 임상시험은 심방세동과 더불어 한 가지 이상의 뇌졸중 위험인자가 있는 환자 중에서 와파린 항응고치료가 부적합한 환자들을 대상으로 아스피린(1일 75-100 mg) 단독요법과 아스피린 및 클로피도그렐(1일 75 mg) 병용요법의 심뇌혈관질환 예방효과를 비교하였다. 일차결과 변수는 뇌졸중, 심근경색, 비중추신경계 전신색전증 또는 혈관성 사망의 복합사건이었다. 와파린 항응고치료가 부적합한 이유의 약 50%는 담당의사의 판단이었고, 약 26%는 환자가 와파린 복용을 거부한 경우였으며, 약 23%는 구체적인 출혈 위험이 있는 경우였다. 총 7,554명의 환자들을 대상으로 하였고 평균 CHADS<sub>2</sub> 점수는 2점이었으며 추적기간 중앙값은 3.6년이었다. 일차결과 변수의 연간 발생률은 아스피린군에서 7.6%, 병용요법군에서 6.8%로 병용요법군에서 유의하게 낮았다(relative risk [RR], 0.89; 95% confidence interval [CI], 0.81-0.98; P=0.01). 이러한 차이는 주로 병용요법군에서 뇌졸중 발생이 더 낮았기 때문이었는데, 병용요법군에서는 2.4%, 아스피린군에서는 3.3%의 뇌졸중 발생률을 보

였다(RR 0.72; 95% CI, 0.62-0.83; P<0.001). 심근경색 발생률은 병용요법군에서 0.7%, 아스피린군에서는 0.9%로 양군 사이에 유의한 차이가 없었다(RR 0.78; 95% CI, 0.59-1.03; P=0.08). 그러나 주요 출혈의 연간 발생률은 병용요법군에서 2.0%로 아스피린군 1.3%에 비해 유의하게 높아서(RR 1.57; 95% CI, 1.29-1.92; P<0.001) 주요 심혈관사건과 주요 출혈을 합친 순수이득 효과(net clinical benefit)는 두 군 간에 차이가 없었다(RR 0.97; 95% CI, 0.89-1.06; P=0.54). 요약하면 와파린 항응고치료가 부적합한 심방세동 환자에서 아스피린과 클로피도그렐 병용요법은 아스피린 단독요법에 비해 뇌졸중 및 주요 심혈관사건은 유의하게 줄였으나, 주요 출혈의 위험이 유의하게 증가하여 이를 모두 고려한 순수의 이득 효과는 차이가 없었다.

**2. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, RE-LY)<sup>3</sup>**

RE-LY 임상시험은 한 가지 이상의 위험인자를 가진 18,113명의 비판막성 심방세동 환자를 대상으로 두 가지 용량의 dabigatran과 와파린의 심뇌혈관질환 예방효과를 비교하였다. Dabigatran (110 mg 1일 2회 또는 150 mg 1일 2회) 또는 와파린(목표 INR 2-3)으로 무작위배정하여 공개치료(open label)하였는데 dabigatran 군에서의 용량 배정 및 결과변수 평가는 눈가림을 하였다(Prospective randomized open, blinded end-point, PROBE). 일차결과 변수는 뇌졸중 및 전신색전증이었으며 와파린에 대한 dabigatran의 비열등성을 분석한 후(non-inferiority trial) 우월성 분석을 하였다. 평균 CHADS<sub>2</sub> 점수는 2.1점이었고, 약 20%의 환자가 뇌졸중 또는 일과성허혈발작의 과거력을 가지고 있었으며 약 50%의 환자는 와파린을 복용하고 있었다. 추적기간 중앙값은 2년이었고 와파린군에서 INR이 목표범위에 유지된 기간(time in INR therapeutic range, TTR)의 평균은 64%였다. 일차결과 변수의 연간 발생률은 와파린군에서 1.69%, dabigatran 110 mg 군에서 1.53% (RR, 0.91; 95% CI, 0.74-1.11; P<0.001 for noninferiority; P=0.34 for superiority)로 비열등성 기준을 만족하였으나 우월성은 유의하지 않았고, dabigatran 150 mg 군에서는 1.11% (RR, 0.66; 95% CI, 0.53 to 0.82; P<0.001 for superiority)로 와파린과 비교하여 유의한 우월성을 보였다. 허혈뇌졸중은 와파린군에서 1.20%, dabigatran 110 mg 군에서 1.34%로 유의한 차이가 없었고(RR, 1.11; 95% CI, 0.89-1.40, P=0.35) dabigatran 150 mg 군에서는 0.92%로 유의하게 낮았다(RR, 0.76; 95% CI, 0.60 to 0.98; P=0.03). 출혈뇌졸중은 와파린군에서 0.38%, dabigatran 110 mg 군

**TABLE 2.** Summary of studies included in the current update of guideline for primary stroke prevention in patients with atrial fibrillation

Studies	Design	Participant (N)	Intervention	Results
ACTIVE A <sup>2</sup>	Randomized, double blind, placebo controlled trial	Atrial fibrillation with at least one risk factors <sup>a</sup> for stroke and unsuitable for warfarin (7,554)	Aspirin 75-100 mg+ clopidogrel 75 mg vs. aspirin 75-100 mg	Reduction in major vascular events (6.8% vs. 7.6%; RR 0.89 [0.81-0.98]) and stroke (2.4% vs. 3.3%; RR 0.72 [0.62-0.83]) by clopidogrel Increased risk of major bleeding (2.0% vs. 1.3%; RR 1.57 [1.29-1.92]) by clopidogrel
RE-LY <sup>3</sup>	Randomized blinded two fixed doses of dabigatran and open-label use of warfarin (PROBE design) Non-inferiority trial	Atrial fibrillation with at least one risk factors <sup>a</sup> for stroke (18,113)	Dabigatran 110 mg bid vs. dabigatran 150 mg bid vs. warfarin (INR 2-3)	Stroke or systemic embolism: dabigatran 110 mg, similar to (1.53% vs. 1.69%; RR 0.91 [0.74-1.11]; <i>P</i> <0.001 for non-inferiority) and dabigatran 150 mg, superior to (1.11% vs. 1.69%; RR 0.66 [0.53-0.82]; <i>P</i> <0.001 for superiority) warfarin Major bleeding: dabigatran 110 mg, superior to (2.71% vs. 3.36%; RR 0.80 [0.69-0.93]; <i>P</i> =0.003) and dabigatran 150 mg, similar to (3.11% vs. 3.36%; RR 0.93 [0.81-1.07]; <i>P</i> =0.31) warfarin
ROCKET AF <sup>4</sup>	Randomized, double blind, double dummy trial Non-inferiority trial	Atrial fibrillation with moderate-to-high risk <sup>1</sup> for stroke (14,264)	Rivaroxaban 20 mg vs. warfarin (INR 2-3)	Stroke or systemic embolism: rivaroxaban, similar to (1.7% vs. 2.2%; RR 0.79 [0.66-0.96]; <i>P</i> <0.001 for non-inferiority) warfarin Similar rates of bleeding between the rivaroxaban and warfarin groups (14.9% vs. 14.5%; HR 1.03 [0.96-1.11]; <i>P</i> =0.44); with significant reductions in intracranial hemorrhage (0.5% vs. 0.7%, <i>P</i> =0.02) and fatal bleeding (0.2% vs. 0.5%, <i>P</i> =0.003) with rivaroxaban
AVERROES <sup>5</sup>	Randomized, double blind, double dummy trial	Atrial fibrillation with at least one risk factors <sup>8</sup> for stroke and unsuitable for warfarin (5,599)	Apixaban 5 mg bid vs. aspirin 81-324 mg	Early termination due to a clear benefit in favor of apixaban Stroke or systemic embolism reduction by apixaban (1.6% vs. 3.7%; RR 0.45 [0.32-0.62]) over aspirin Similar rates of major bleeding between the apixaban and aspirin groups (1.4% vs. 1.2%; HR 1.13 [0.74-1.75]; <i>P</i> =0.57)
ARISTOTLE <sup>6</sup>	Randomized, double blind, double dummy trial Non-inferiority trial	Atrial fibrillation with at least one risk factors <sup>9</sup> for stroke (18,201)	Apixaban 5 mg bid vs. warfarin (INR 2-3)	Stroke or systemic embolism reduction by apixaban (1.27% vs. 1.60%; RR 0.79 [0.66-0.95]; <i>P</i> <0.001 for non-inferiority; <i>P</i> =0.01 for superiority) over warfarin Major bleeding reduction by apixaban (2.13% vs. 3.09%; HR 0.69 [0.60-0.80]; <i>P</i> <0.001) over warfarin

RR, relative risk; HR, hazard ratio.

<sup>a</sup>An age of 75 years or more; systemic hypertension; previous stroke, transient ischemic attack, or non-central nervous system systemic embolism; a left ventricular ejection fraction of less than 45%; peripheral vascular disease; or an age of 55 to 74 years and diabetes mellitus or coronary artery disease  
<sup>1</sup>Previous stroke or transient ischemic attack, a left ventricular ejection fraction of less than 40%, NYHA class II or higher, and an age of at least 75 years or an age of 65 to 74 years plus diabetes mellitus, hypertension, or coronary artery disease.  
<sup>8</sup>History of stroke, transient ischemic attack, or systemic embolism or at least two of the following risk factors: heart failure or a left ventricular ejection fraction of 35% or less, hypertension, an age of 75 years or more, or the presence of diabetes mellitus (i.e., CHAD<sub>2</sub> ≥2)  
<sup>9</sup>Prior stroke or transient ischemic attack, an age of 75 years or older, arterial hypertension, diabetes mellitus, heart failure (NYHA class 2 or higher), a left ventricular ejection fraction of 35% or less, or documented peripheral-artery disease.  
<sup>10</sup>An age of at least 75 years; previous stroke, transient ischemic attack, or systemic embolism; symptomatic heart failure within the previous 3 months or left ventricular ejection fraction of no more than 40%; diabetes mellitus; or hypertension requiring pharmacologic treatment.



에서 0.12% (RR, 0.31; 95% CI, 0.17 to 0.56;  $P < 0.001$ ), dabigatran 150 mg 군에서 0.10% (RR, 0.26; 95% CI, 0.14 to 0.49;  $P < 0.001$ )로 두 용량의 dabigatran 군 모두에서 와파린군에 비해 유의하게 낮았다. 주요 출혈은 와파린군의 3.36%에 비해 dabigatran 110 mg 군에서 2.71%로 유의하게 낮았지만(RR, 0.80; 95% CI, 0.69 to 0.93;  $P = 0.003$ ), dabigatran 150 mg 군에서는 3.11%로 유의한 차이가 없었다(RR, 0.93; 95% CI, 0.81 to 1.07;  $P = 0.31$ ). 두개내출혈은 와파린군의 0.74%에 비해 dabigatran 110 mg 군에서는 0.23% (RR, 0.31; 95% CI, 0.20 to 0.47;  $P < 0.001$ ), dabigatran 150 mg 군에서는 0.30% (RR, 0.40; 95% CI, 0.27 to 0.60;  $P < 0.001$ )로 두 용량군 모두에서 와파린군보다 유의하게 적었다. 위장출혈은 와파린군에서 1.02%, dabigatran 110 mg 군에서 1.12% (RR, 1.10; 95% CI, 0.86–1.42;  $P = 0.430$ )로 유의한 차이가 없었으나 dabigatran 150 mg 군에서는 1.51% (RR, 1.50; 95% CI, 1.19 to 1.89;  $P < 0.001$ )로 유의하게 많았다. 심근경색 발생률은 dabigatran 150 mg 군에서 0.74%로 와파린군의 0.53%에 비해 높았다(RR, 1.38; 95% CI, 1.00 to 1.91;  $P = 0.048$ ). 한편, 사망률은 와파린군에서 4.13%, dabigatran 110 mg 군에서는 3.75% (RR, 0.91; 95% CI, 0.80–1.03;  $P = 0.13$ )이었으며, dabigatran 150 mg 군에서는 3.64% (RR, 0.88; 95% CI, 0.77–1.00;  $P = 0.051$ )로 dabigatran 군에서 더 낮은 경향을 보였다. 일차결과 변수와 주요 출혈 및 사망을 합한 순수이득 결과(net clinical benefit outcome)에서 와파린군의 7.64%에 비해 dabigatran 110 mg 군은 7.09% (RR, 0.98; 95% CI, 0.89 to 1.08;  $P = 0.10$ )로 유의한 차이가 없었지만 dabigatran 150 mg 군은 6.91% (RR, 0.91; 95% CI, 0.82 to 1.00;  $P = 0.04$ )로 우월한 경향을 보였다. 요약하면 CHADS<sub>2</sub> 점수 1점 이상의 비판막성 심방세동 환자에서 와파린군에 비해 dabigatran 110 mg 군은 뇌졸중 및 전신색전증의 발생은 비슷하면서 주요 출혈의 발생은 유의하게 적었고, dabigatran 150 mg 군은 뇌졸중 및 전신색전증의 발생은 유의하게 적었으며 주요 출혈은 비슷하였다. 두개내출혈은 두 용량의 dabigatran 군 모두에서 와파린군에 비해 유의하게 적었으며, 위장출혈 및 심근경색은 dabigatran 150 mg 군에서 와파린군에 비해 유의하게 많았다.

### 3. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation (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)<sup>4</sup>

ROCKET AF 임상시험은 중등도 이상의 위험도를 가진

비판막성 심방세동 환자 14,264명을 대상으로 rivaroxaban 과 와파린의 뇌졸중 및 전신색전증 예방효과를 비교하였다. 중등도 이상의 위험도는 뇌졸중, 일과성허혈발작 또는 전신색전증의 과거력이 있거나 두 가지 이상의 위험인자를 가진 경우로 정의하여 CHADS<sub>2</sub> 점수 2점 이상인 경우로 하였다. 무작위배정 이중눈가림으로 rivaroxaban (20 mg 1일 1회; 사구체여과율 30–49 mL/min인 경우 15 mg 1일 1회) 또는 와파린(목표 INR 2–3)을 투여하였으며, 일차결과 변수는 허혈뇌졸중, 출혈뇌졸중 및 전신색전증의 복합사건 발생이었다. 일차분석은 per-protocol 군을 대상으로 비열등분석을 시행하였는데, per-protocol 군은 임상시험약을 최소 1회 이상 복용하였으며 임상시험 계획에 대한 주요 위반이 없는 환자로 규정하였고, 임상시험약 복용 중 발생하였거나 또는 임상시험약을 중단한 경우 중단 후 2일 이내 발생한 사건을 분석에 포함하였다. 일차분석에서 비열등성이 확인되면 안전군(safety population)에서 우월성을 평가하였는데, 안전군은 임상시험약을 최소 1회 이상 복용한 환자로 규정하였고, 임상시험약 복용 중 발생하였거나 임상시험약을 중단한 경우 중단 후 2일 이내까지의 사건을 분석에 포함하였다. 또한 무작위배정된 모든 환자들이 대상인 intention-to-treat (ITT) 군에서 비열등성과 우월성 분석도 시행하였다. 평균 CHADS<sub>2</sub> 점수는 3.5점이었고, 55%의 환자가 뇌졸중, 일과성허혈발작 또는 전신색전증의 과거력이 있었으며, 62%의 환자가 와파린을 복용하고 있었다. 추적기간 중앙값은 707일이었으며 와파린군에서 TTR의 평균은 55%였다. Per-protocol 군에 대한 일차분석에서 일차결과 변수의 연간 발생은 와파린군 2.2%, rivaroxaban 군 1.7% (hazard ratio [HR], 0.79; 95% CI, 0.66–0.96;  $P < 0.001$  for non-inferiority)로 비열등성 기준을 만족하였다. 안전군에 대한 우월성 분석에서는 와파린군 2.2%, rivaroxaban 1.7% (HR, 0.79; 95% CI, 0.65–0.95;  $P = 0.01$  for superiority)로 와파린에 비해 rivaroxaban이 유의하게 우월하였다. ITT 군의 분석에서는 와파린군은 2.4%, rivaroxaban 군 2.1% (HR, 0.88; 95% CI, 0.74 to 1.03;  $P < 0.001$  for non-inferiority and  $P = 0.12$  for superiority)로 비열등성은 입증하였으나 우월성은 유의하지 않았다. 결과변수 각 항목 및 출혈부작용에 대한분석은 안전군을 대상으로 시행하였다. 연간 허혈뇌졸중 발생률은 와파린군과 rivaroxaban 군 각각 1.4% 및 1.3%로 유의한 차이가 없었으며(HR, 0.94; 95% CI 0.75–1.17;  $P = 0.581$ ), 출혈뇌졸중은 각각 0.44%와 0.26%로 rivaroxaban 군에서 유의하게 적었다(HR, 0.59; 95% CI 0.37–0.93;  $P = 0.024$ ). 연간 심근경색의 발생률은 와파린군과 rivaroxaban 군 각각 1.1%와 0.9%로 유의한 차

이가 없었다(HR, 0.81; 95% CI 0.63–1.06;  $P=0.121$ ). 일차 안전 변수인 임상적으로 유의한 출혈(major and nonmajor clinically relevant bleeding)의 연간 발생률은 와파린군과 rivaroxaban 군에서 각각 14.5%와 14.9%로 두 군이 유사하였으며(HR 1.03; 95% CI, 0.96–1.11;  $P=0.44$ ), 두개내출혈(0.7% vs, 0.5%; HR, 0.67; 95% CI 0.47–0.93;  $P=0.02$ )과 치명적 출혈(0.5% vs, 0.2%; HR, 0.50; 95% CI 0.31–0.79;  $P=0.003$ )은 rivaroxaban 군에서 유의하게 적었다. 연구 기간 중 위장출혈 총 발생률은 rivaroxaban 군과 와파린군에서 각각 3.3%와 2.2%로 rivaroxaban 군에서 유의하게 높았다( $P<0.001$ ). 요약하면 CHADS<sub>2</sub> 점수가 2점 이상인 중등도 이상의 위험도를 가진 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증 예방에 대해 rivaroxaban은 와파린이 비해 열등하지 않았으며 임상적으로 유의한 출혈의 발생도 유의한 차이가 없었다. 와파린군에 비해 rivaroxaban 군에서 출혈뇌졸중, 두개내출혈 및 치명적 출혈은 유의하게 적었으나, 위장출혈은 더 많았다.

#### 4. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment, AVERROES)<sup>5</sup>

AVERROES 임상시험은 한 가지 이상의 위험인자를 가진 심방세동 환자 중 와파린치료가 부적합한 5,599명을 대상으로 apixaban과 아스피린의 뇌졸중 및 전신색전증 예방효과를 비교하였다. 무작위배정 이중눈가림으로 apixaban (5 mg 1일 2회) 또는 아스피린(81–324 mg 1일 1회)을 투여하고 일차결과 변수인 뇌졸중 및 전신색전증의 예방효과에 대해 아스피린에 대한 apixaban의 우월성을 평가하였다. 와파린 치료가 부적합한 이유의 21%는 CHADS<sub>2</sub> 점수가 1점으로 위험도가 높지 않다고 판단된 경우였고, 37%는 환자가 와파린 복용을 원치 않는 경우였으며, 나머지는 INR이 치료범위로 잘 유지되지 않거나 과거 출혈부작용이 있었던 경우 등이었다. 평균 CHADS<sub>2</sub> 점수는 2.0점이었고, 14%의 환자에서 뇌졸중 또는 일과성허혈발작의 과거력이 있었다. 이 연구는 사전에 계획된 중간분석에서 apixaban의 명확한 우월성이 확인되어 안전감시위원회(data and safety monitoring board)의 결정으로 조기 중단되었다. 뇌졸중 및 전신색전증 연간발생률은 apixaban 군에서 아스피린군보다 유의하게 낮았고(1.6% vs, 3.7%; HR, 0.45; 95% CI, 0.32 to 0.62;  $P<0.001$ ), 주요 출혈은 유의한 차이가 없었다(1.4% vs, 1.2%; HR, 1.13; 95% CI, 0.74 to 1.75;  $P=0.57$ ). 세부 결과 변수에 대한 분석에서(apixaban vs, 아스피린) 허혈뇌졸중은 apixaban 군에서 유의하게 낮았고(1.1% vs, 3.0%; HR,

0.37; 95% CI, 0.25–0.55;  $P<0.001$ ), 출혈뇌졸중(0.2% vs, 0.3%; HR, 0.67; 95% CI, 0.24–1.88;  $P=0.45$ ) 및 두개내출혈(0.4% vs, 0.4%; HR, 0.85; 95% CI, 0.38–1.90;  $P=0.69$ )은 유의한 차이가 없었다. 사망률은 apixaban 군에서 더 낮은 경향을 보였다(3.5% vs, 4.4%; HR, 0.79; 95% CI, 0.62 to 1.02;  $P=0.07$ ). 요약하면 와파린 치료가 적합하지 않은 심방세동 환자에서 아스피린에 비해 apixaban은 뇌졸중 및 전신색전증, 허혈뇌졸중의 발생을 유의하게 줄였으며 출혈 부작용 발생은 유사하였다.

#### 5. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, ARISTOTLE)<sup>6</sup>

ARISTOTLE 임상시험은 한 가지 이상의 위험인자를 가진 18,201명의 비판막성 심방세동 환자를 대상으로 apixaban과 와파린의 뇌졸중 및 전신색전증 예방효과를 비교하였다. 무작위배정 이중눈가림으로 apixaban (5 mg 1일 2회) 또는 와파린(목표 INR 2–3)을 투여하였으며 일차결과 변수는 뇌졸중 및 전신색전증이였다. 80세 이상, 체중 60 kg 이하 또는 혈장 크레아티닌 >1.5 mg/dL (133 μmol/L) 중 두 가지 이상에 해당되는 경우 apixaban을 2.5 mg 1일 2회 투여하였으며 와파린에 대한 apixaban의 비열등성 및 우월성 분석을 시행하였다. 평균 CHADS<sub>2</sub> 점수는 2.1점이었고, 19.5%의 환자가 뇌졸중, 일과성허혈발작 또는 전신색전증의 과거력이 있었으며, 와파린 항응고치료를 받은 적이 없는 환자는 43%였다. 연구기간 동안 와파린군에서 TTR의 평균은 62%였다. 일차결과 변수의 연간 발생률은 와파린군 1.60%, apixaban 군 1.27% (RR, 0.79; 95% CI, 0.66 to 0.95;  $P<0.001$  for non-inferiority;  $P=0.01$  for superiority)로 비열등성과 우월성이 모두 확인되었다. 허혈뇌졸중 및 상세불명 뇌졸중은 와파린군에서 연간 1.05%, apixaban 군에서 0.97%로 차이가 없었으나(HR, 0.92; 95% CI 0.74–1.13;  $P=0.42$ ), 출혈뇌졸중은 와파린군의 0.47%에 비해 apixaban 군에서 0.24%로 유의하게 낮았다(HR, 0.51; 95% CI, 0.35 to 0.75;  $P<0.001$ ). 주요 출혈의 발생은 와파린군의 연간 3.09%에 비해 apixaban 군에서 2.13%로 유의하게 낮았으며(HR, 0.69; 95% CI, 0.60–0.80;  $P<0.001$ ) 두개내출혈 발생도 와파린과 apixaban 군 각각 0.80%와 0.33%로 apixaban 군에서 유의하게 낮았다(HR, 0.42; 95% CI, 0.30–0.58;  $P<0.001$ ). 사망률도 와파린군(3.94%)에 비해 apixaban 군(3.52%)에서 낮았으며(HR, 0.89; 95% CI, 0.80–0.99;  $P=0.047$ ) 위장출혈(0.86% vs, 0.76%;  $P=0.37$ ) 및 심근경색(0.61% vs, 0.53%;  $P=0.37$ ) 발생은 두 군 간에 차이가 없었다. 뇌졸중, 전신색전증, 주요출혈 및 총 사망

을 모두 합친 순수임상 결과(net clinical outcomes)도 와파린군(7.20%)에 비해 apixaban 군(6.13%)에서 유의하게 낮았다(HR, 0.85; 95% CI, 0.78-0.92;  $P < 0.001$ ). 요약하면 CHADS<sub>2</sub> 점수 1점 이상의 비판막성 심방세동 환자들에서 와파린에 비해 apixaban은 우월한 뇌졸중 및 전신색전증 예방효과를 보였으며 주요출혈, 출혈뇌졸중, 두개내출혈의 발생은 더 낮았다.

### 외국 뇌졸중 진료지침 수정 현황

2010년 European Society of Cardiology (ESC),<sup>7</sup> 2011년 American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA),<sup>11</sup> 2011년 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society (ACCF/AHA/HRS)<sup>15</sup>에서는 ACTIVE A<sup>2</sup> 연구결과를 반영하여 심방세동 환자의 뇌졸중 및 전신색전증 예방을 위한 항혈소판제 치료에 대한 진료지침 개정안을 발표하였다(Table 3). 항응고치료가 부적합한 심방세동 환자에서 클로피도그렐과 아스피린 병용요법은 뇌졸중 예방에 아스피린보다 우월하나 출혈 위험을 증가시키며 출혈 위험이 낮은 환자들에서 고려할 수 있다는 기술이 추가되었다. 2011년 ACCF/AHA/HRS<sup>9</sup>에서는 RE-LY<sup>3</sup> 연구결과를 반영하여 dabigatran 사용에 대한 추가 권고안을 발표하였다(Table 3). Dabigatran은 심방세동 환자의 혈전색전

증 예방을 위해 와파린의 대체제로 유용하다는 새로운 기술이 추가되었으며 다만 인공심장판막, 혈액학적 문제가 동반된 심장판막질환, 중증신부전(크레아티닌 청소율 <15 mL/min) 또는 심각한 간질환 등을 가진 환자는 대상에서 제외하였다. 2012년 AHA/ASA<sup>12</sup>와 ESC<sup>8</sup>에서 발표한 개정안에는 새로 개발된 항응고제에 대한 권고안이 포함되어 있다. AHA/ASA 개정안에서는 비판막성 심방세동 환자들에서 하나 이상의 위험인자를 가진 경우 dabigatran (150 mg 1일 2회) 및 apixaban (5 mg 1일 2회)은 와파린의 효과적인 대체재(efficacious alternative)이며 와파린 사용이 부적합한 경우 apixaban (5 mg 1일 2회)은 aspirin의 효과적인 대체재라고 기술하였다. 두 가지 이상의 위험인자를 가진 환자들 의 경우 rivaroxaban (20 mg 1일 1회)은 와파린의 합리적인 대체재(reasonable alternative)라고 기술하였다. 아울러 신장기능 저하, 고령, 저체중 등의 경우 각 약물의 임상시험 내용을 고려하여 dabigatran 75 mg 1일 2회, rivaroxaban 15 mg 1일 1회 또는 apixaban 2.5 mg 1일 2회 사용을 권고하였고 각 임상시험의 제외기준에 해당하는 중증 신장기능 장애의 경우에는 사용하지 말 것을 권고하였다. ESC 개정안은 경구항응고제 사용이 필요한 비판막성 심방세동 환자의 경우 와파린보다 새로운 경구항응고제가 우선 고려되어야 한다고 기술하였으며, INR 유지가 어려운 경우에는 새로운 경구항응고제 사용을 권고하였다. 신장기능 저하, 고령 및 출혈 위험이 높은 경우에는 AHA/ASA와 유사한 권고를 하고

**TABLE 3.** New guidelines for preventing stroke in patients with atrial fibrillation (May 2009-Aug 2012)

2010 ESC Guidelines for Management of Atrial Fibrillation <sup>7</sup>	Combination therapy with aspirin 75-100 mg plus clopidogrel 75 mg daily, should be considered for stroke prevention in patients for whom there is patient refusal to take OAC therapy or a clear contraindication to OAC therapy (e.g. inability to cope or continue with anticoagulation monitoring), where there is a low risk of bleeding (Class IIa, LOE B).
2011 AHA/ASA Guidelines for Primary Prevention of Stroke <sup>11</sup>	For high-risk patients with atrial fibrillation deemed unsuitable for anticoagulation, dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin offers more protection against stroke than aspirin alone but with increased risk of major bleeding and might be reasonable (Class IIb; LOE B).
2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients with Atrial Fibrillation <sup>15</sup>	The addition of clopidogrel to ASA to reduce the risk of major vascular events, including stroke, might be considered in patients with AF in whom oral anticoagulation with warfarin is considered unsuitable due to patient preference or the physician's assessment of the patient's ability to safely sustain anticoagulation (Class IIb, LOE B).
2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients with Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) <sup>9</sup>	Dabigatran is useful as an alternative to warfarin for the prevention of stroke and systemic thromboembolism in patients with paroxysmal to permanent AF and risk factors for stroke or systemic embolization who do not have a prosthetic heart valve or hemodynamically significant valve disease, severe renal failure (creatinine clearance <15 mL/min), or advanced liver disease (impaired baseline clotting function) (Class I, LOE B).
2012 AHA/ASA Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation <sup>12</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Warfarin (Class I; LOE A), dabigatran(Class I; LOE B), apixaban (Class I; LOE B), and rivaroxaban (Class IIa; LOE B) are all indicated for the prevention of first and recurrent stroke in patients with nonvalvular AF. The selection of an antithrombotic agent should be individualized on the basis of risk factors, cost, tolerability, patient preference, potential for drug interactions, and other clinical characteristics, including time in INR therapeutic range if the patient has been taking warfarin.</li> <li>2. Dabigatran 150 mg twice daily is an efficacious alternative to warfarin for the prevention of first and recurrent stroke in patients with nonvalvular AF and at least 1 additional risk factor who have CrCl &gt;30 mL/min (Class I; LOE B).</li> <li>3. On the basis of pharmacokinetic data, the use of dabigatran 75 mg twice daily in patients with AF and at least 1 additional risk factor who have a low CrCl (15-30 mL/min) may be considered, but its safety and efficacy have not been established (ClassIIb; LOE C).</li> </ol>



TABLE 3. Continued

	<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Because there are no data to support the use of dabigatran in patients with more severe renal failure, dabigatran is not recommended in patients with a CrCl &lt;15 mL/min (Class III; LOE C).</li> <li>5. Apixaban 5 mg twice daily is an efficacious alternative to aspirin in patients with nonvalvular AF deemed unsuitable for vitamin K antagonist therapy who have at least 1 additional risk factor and no more than 1 of the following characteristics: Age ≥80 years, weight ≤60 kg, or serum creatinine ≥1.5 mg/dL (Class I; LOE B).</li> <li>6. Although its safety and efficacy have not been established, apixaban 2.5 mg twice daily may be considered as an alternative to aspirin in patients with nonvalvular AF deemed unsuitable for vitamin K antagonist therapy who have at least 1 additional risk factor and &gt;2 of the following criteria: Age ≥80 years, weight ≤60 kg, or serum creatinine ≥1.5 mg/dL (Class IIb; LOE C).</li> <li>7. Apixaban 5 mg twice daily is a relatively safe and efficacious alternative to warfarin in patients with nonvalvular AF deemed appropriate for vitamin K antagonist therapy who have at least 1 additional risk factor and no more than 1 of the following characteristics: Age ≥80 years, weight ≤60 kg, or serum creatinine ≥1.5 mg/dL (Class I; LOE B).</li> <li>8. Although its safety and efficacy have not been established, apixaban 2.5 mg twice daily may be considered as an alternative to warfarin in patients with nonvalvular AF deemed appropriate for vitamin K antagonist therapy who have at least 1 additional risk factor and &gt;2 of the following criteria: Age ≥80 years, weight ≤60 kg, or serum creatinine ≥1.5 mg/dL (Class IIb; LOE C).</li> <li>9. Apixaban should not be used if the CrCl is &lt;25 mL/min (Class III; LOE C).</li> <li>10. In patients with nonvalvular AF who are at moderate to high risk of stroke (prior history of TIA, stroke, or systemic embolization or ≥2 additional risk factors), rivaroxaban 20 mg/dL is reasonable as an alternative to warfarin (Class IIa; LOE B).</li> <li>11. In patients with renal impairment and nonvalvular AF who are at moderate to high risk of stroke (prior history of TIA, stroke, or systemic embolization or ≥2 additional risk factors), with a CrCl of 15 to 50 mL/min, 15 mg of rivaroxaban daily may be considered; however, its safety and efficacy have not been established (Class IIb; LOE C).</li> <li>12. Rivaroxaban should not be used if the CrCl is &lt;15 mL/min (Class III; LOE C).</li> <li>13. The safety and efficacy of combining dabigatran, rivaroxaban, or apixaban with an antiplatelet agent have not been established (Class IIb; LOE C).</li> </ol>
<p>2012 Focused Update of the ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation<sup>8</sup></p>	<p>When adjusted-dose VKA (INR 2-3) cannot be used in a patient with AF where an OAC is recommended, due to difficulties in keeping within therapeutic anticoagulation, experiencing side effects of VKAs, or inability to attend or undertake INR monitoring, one of the NOACs, either a direct thrombin inhibitor (dabigatran) or an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban) is recommended (Class I; LOE B). Where OAC is recommended, one of the NOACs, either a direct thrombin inhibitor (dabigatran) or an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban) should be considered rather than adjusted-dose VKA (INR 2-3) for most patients with non-valvular AF, based on their net clinical benefit (Class IIa; LOE A). Where dabigatran is prescribed, a dose of 150 mg b.i.d. should be considered for most patients in preference to 110 mg b.i.d., with the latter dose recommended in elderly patients, age ≥80, concomitant use of interacting drugs (e.g. verapamil), high bleeding risk (HAS-BLED score ≥3) or moderate renal impairment (CrCl 30-49 mL/min) (Class IIa; LOE B). Where rivaroxaban is being considered, a dose of 20 mg o.d. should be considered for most patients in preference to 15 mg o.d., with the latter dose recommended in high bleeding risk (HAS-BLED score ≥3) or moderate renal impairment (CrCl 30-49 mL/min) (Class IIa; LOE C). Baseline and subsequent regular assessment of renal function (by CrCl) is recommended in patients following initiation of any NOAC, which should be done annually but more frequently in those with moderate renal impairment where CrCl should be assessed 2-3 times per year (Class IIa; LOE B). NOACs (dabigatran, rivaroxaban, and apixaban) are not recommended in patients with severe renal impairment (CrCl &lt;30 mL/min) (Class III; LOE A).</p>

ESC, European Society of Cardiology; OAC, oral anticoagulant; LOE, level of evidence; AHA, American Heart Association; ASA, American Stroke Association; AF, Atrial fibrillation; ACCF, American College of Cardiology Foundation; HRS, Heart Rhythm Society; CrCl, creatinine clearance; NOAC, novel oral anticoagulant; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; VKA, vitamin K antagonist; HAS-BLED = hypertension, abnormal renal/liver function (1 point each), stroke, bleeding tendency or predisposition, labile INR if on warfarin, elderly (e.g., age >65), drugs (aspirin, NSAIDs, etc.)/alcohol concomitantly (1 point each).

있으나 dabigatran의 경우 110 mg 1일 2회 사용을 권고하였으며 크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만의 경우 사용하지 말 것을 권하고 있어 AHA/ASA 권고안보다 좀 더 엄격한 기준을 제시하였다.

### 한국 뇌졸중 진료지침 개정사항

판막질환을 동반한 심방세동 환자의 경우 제1판의 권고안을 그대로 유지하였다. 와파린치료가 부적합한 심방세동 환

자에서 아스피린 단독요법과 클로피도그렐과 아스피린 병합 요법을 비교한 ACTIVE A 연구결과에 근거하여 새로운 기술을 추가하였다(Table 4). 아스피린 단독요법과 비교할 때 아스피린과 클로피도그렐 병용요법은 전체적으로 주요 심혈관사건 및 허혈뇌졸중의 발생은 줄었으나 위장출혈, 두개내출혈, 두개외출혈 및 이를 모두 포함한 주요출혈과 심각하지 않은 출혈까지 모두 유의하게 증가하였다. 일반적으로 허혈뇌졸중보다 출혈뇌졸중이 더 치명적이고 예후가 불량하다는 점과 뇌졸중 발생과 주요 출혈 발생을 함께 고



**TABLE 4.** 2012 Updated Korean guideline for primary stroke prevention in patients with atrial fibrillation

1. 판막질환이 동반된-특히 기계판막 치환술을 시행 받은-심방세동이 있는 환자에게는 뇌졸중의 일차예방을 위해 와파린 항응고치료를 해야 한다(권고수준 A, 근거수준 Ia).
2. 비판막성 심방세동 환자에게 뇌졸중예방을 위해 항혈전치료(와파린, dabigatran, rivaroxaban, apixaban 또는 아스피린)가 필요하며, 이는 개인의 위험도, 출혈가능성, 환자의 선호도 및 항응고효과 모니터링의 충실성을 고려하여 판단한다(권고수준 A, 근거수준 Ia).
3. 항응고치료를 심각한 부작용이 없는 고위험도(1년 뇌졸중위험도 4% 이상) 비판막성 심방세동 환자에서 와파린(INR 2.0-3.0) 사용이 권장된다(권고수준 A, 근거수준 Ia). 이 경우 와파린의 대체재로 dabigatran, rivaroxaban 및 apixaban을 사용할 수 있다(권고수준 A, 근거수준 Ib).
4. Dabigatran을 사용할 경우 150 mg 1일 2회 사용이 권장된다. 출혈위험이 높다고 판단되는 환자의 경우 110 mg 1일 2회 사용이 추천된다(권고수준 A, 근거수준 Ib).
5. Rivaroxaban을 사용할 경우 20 mg 1일 1회 사용이 권장된다. 신장기능이 저하된 경우(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min) 15 mg 1일 1회 사용이 추천된다(권고수준 A, 근거수준 Ib).
6. Apixaban을 사용할 경우 5 mg 1일 2회 사용이 권장된다. 신장기능 저하(혈장 크레아티닌  $\geq 1.5$  mg/dL), 고령(80세 이상) 또는 체중 60 kg 이하 중 두 가지 이상의 해당 사항을 가진 경우 2.5 mg 1일 2회 사용이 추천된다(권고수준 A, 근거수준 Ib).
7. 항응고 치료가 필요한 비판막성 심방세동 환자에서 중등도 이상의 신장기능 장애가 동반된 경우(크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만) dabigatran, rivaroxaban, 및 apixaban 사용은 권장되지 않는다(권고수준B, 근거수준 IIa).
8. 와파린 치료가 부적합한 고위험도(1년 뇌졸중위험도 4% 이상) 비판막성 심방세동 환자의 경우 아스피린(권고수준 A, 근거수준 Ia), 아스피린과 클로피도그렐 병용요법(권고수준 B, 근거수준 IIa) 또는 apixaban (권고수준 A, 근거수준 Ib) 사용이 권장된다. 이 중 apixaban 사용이 우선 권장되며 출혈 위험이 높지 않은 경우 아스피린 단독요법보다 아스피린과 클로피도그렐 병용요법을 우선적으로 고려할 수 있다.

려할 경우 순수 이득이 없다는 점을 고려할 때 항응고치료가 부적절하다고 판단되는 비판막성 심방세동 환자에서 병용요법이 아스피린 단독요법보다 우월하다고 단정할 수는 없다. 따라서 와파린 사용이 부적합한 환자에서 출혈위험이 높지 않은 경우에 한하여 병용요법의 사용을 신중하게 고려해 볼 수 있다. 와파린치료가 부적합한 심방세동 환자에서 아스피린 단독요법에 비해 apixaban의 우월성을 보여준 AVERROES 연구의 결과를 토대로 새로운 기술을 추가하였다(Table 4). Apixaban은 아스피린에 비해 뇌졸중 및 전신색전증을 유의하게 감소시켰고 주요출혈의 발생은 비슷하였다. 따라서 와파린 사용이 부적합한 비판막성 심방세동 환자에서 아스피린보다 apixaban 투여가 우선 권장된다. 정리하면 와파린치료가 부적합한 비판막성 심방세동 환자의 경우 ACTIVE A와 AVERROES 연구 결과에 근거하여 apixaban (5 mg 1일 2회) 사용이 우선 권장되며, 출혈 위험이 높지 않은 경우에 아스피린 단독요법을 아스피린과 클로피도그렐 병용요법으로 대체하는 것을 신중히 고려할 수 있다.

와파린을 대체할 수 있는 새로운 항응고제들에 대한 권고안들도 추가하였다(Table 4). 와파린 치료가 필요한 비판막성 심방세동 환자들의 경우 RE-LY, ROCKET-AF 및 ARISTOTLE 연구 결과에 근거하여 새로운 항응고제들에 대한 권고안을 추가하였다. Dabigatran, rivaroxaban 및 apixaban 모두 와파린과 비교하여 유효성과 안전성에 대해 동등하거나 우월한 결과를 보였다. 다만 각 임상연구의 연구대상, 연구설계 및 통계분석 등이 차이가 있어 어떤 약제가 더 우월하거나 안전한 것으로 판단할 근거는 없다. 따라서 한 가지(dabigatran, apixaban) 혹은 두 가지(rivaroxaban) 이상의 위험인자를 가진 비판막성 심방세동 환자에서

와파린을 대체할 수 있으며 신기능장애를 고려하여 사용하도록 권고하였다. 두 가지 용량에 대해 연구된 dabigatran의 경우 위장출혈을 포함한 주요출혈의 위험이 높은 환자의 경우 150 mg보다는 110 mg 사용을 우선 고려하는 것을 권고하였다. RE-LY, ROCKET-AF, AVERROES 및 ARIS-TOTLE 연구 모두 신장기능이 저하된 경우를 제외하였고, 각각의 제외 기준은 크레아티닌 청소율에 따라 RE-LY와 ROCKET-AF 연구에서는 30 mL/min 미만, AVERROES와 ARISTOTLE 연구에서는 25 mL/min 미만으로 차이가 있었다. 하지만 신장기능 장애에 따른 새로운 항응고제 사용 제외기준의 통일성 및 안전성을 고려하여 제외기준을 30 mL/min 미만으로 통일하여 기술하였다.

**중심 단어:** 뇌졸중, 진료지침, 일차예방, 심방세동, 항혈전 치료

**Conflicts of Interest**

The authors have no financial conflicts of interest.

**REFERENCES**

1. The writing group of clinical practice guideline for stroke. *Clinical Practice Guideline for Stroke*. Seoul: Clinical Research Center for Stroke; 2009.
2. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-2078.
3. 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.
4. 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.
5. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
  6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
  7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
  8. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-2747.
  9. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NAM, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran). *Circulation* 2011;123:1144-1150.
  10. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:e269-e367.
  11. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517-584.
  12. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2012 DOI: 10.1161/STR.0b013e318266722a.
  13. Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, et al. European Stroke Initiative recommendations for stroke management-update 2003 *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311-337.
  14. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-1633.
  15. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NAM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline). *Circulation* 2011;123:104-123.