

뇌졸중 이차예방을 위한 항혈소판제의 사용: 2012년 한국 뇌졸중 이차 예방 진료지침 부분 개정

서울의료원 신경과¹, 순천향대학교 의과대학 신경과학교실², 한림대학교 의과대학 신경과학교실³, 인제대학교 의과대학 일산백병원 신경과학교실⁴, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 신경과학교실⁵, 울산대학교 의과대학 신경과학교실⁶, 인하대학교 의과대학 신경과학교실⁷, 연세대학교 의과대학 신경과학교실⁸, 서울대학교 의과대학 신경외과학교실⁹, 서울대학교 의과대학 신경과학교실¹⁰

박태환¹ · 김민기¹ · 오형근² · 오미선³ · 유경호³ · 홍근식⁴ · 배희준⁵ · 권순억⁶ · 나정호⁷ · 허지회⁸
오창완⁹ · 이병철³ · 윤병우¹⁰

Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: 2012 Focused Update of Korean Clinical Practice Guidelines for Stroke

Tai Hwan Park¹, Min-Ky Kim¹, Hyung-Geun Oh², Mi-Sun Oh³, Kyung-Ho Yu³, Keun-Sik Hong⁴, Hee-Joon Bae⁵, Sun-Uck Kwon⁶, Joung-Ho Rha⁷, Ji Hoe Heo⁸, Chang Wan Oh⁹, Byung-Chul Lee³ and Byung-Woo Yoon¹⁰

Department of Neurology, ¹Seoul Medical Center, Seoul, ²Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, ³Hallym University College of Medicine, Anyang, ⁴Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, ⁵Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, ⁶University of Ulsan College of Medicine, Seoul, ⁷Inha University College of Medicine, Incheon, ⁸Yonsei University College of Medicine, Seoul, ⁹Department of Neurosurgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, ¹⁰Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Writing Committee of Korean clinical practice guidelines for secondary prevention of stroke has reviewed recent randomized controlled trials of cilostazol published after the first edition of Korean clinical practice guidelines that considered evidences published before June 2007. Two clinical trials and 1 meta-analysis which compared cilostazol directly with aspirin in the prevention of stroke in patients with cerebral infarction or transient ischemic attack (TIA) were identified and included for the current guideline update. Review of findings indicates that cilostazol as compared to aspirin achieved a greater reduction of stroke as well as composite vascular events of stroke, myocardial infarction, and vascular death. For safety, cilostazol was associated with fewer major bleeding events than aspirin. Accordingly, new recommendations for cilostazol are made for prevention of stroke in the setting of noncardioembolic stroke or TIA. Changes in the guidelines necessitated by new evidences will be continuously reflected in future guidelines. (Korean J Stroke 2012;14:1-5)

KEY WORDS: Practice guideline, Stroke, Secondary prevention, Cilostazol, Aspirin

한국 뇌졸중 진료지침과 부분 개정의 필요성

전체 뇌졸중 중 약 30%가 재발성 뇌졸중이고 이로 인한

신체적 장애의 악화와 사회경제적 손실을 고려하면 뇌졸중의 이차예방은 매우 중요하다. 메타분석(meta-analysis) 결과, 일과성허혈발작 및 뇌경색 환자에서 항혈소판제 치료는 뇌졸중 재발을 약 25% 정도 감소시켰다.^{1,2}

뇌졸중 임상연구센터(Clinical Research Center for Stroke) 진료지침 위원회에서는 뇌졸중 예방과 치료에 관한 과학적 근거를 체계적으로 정리하여 2009년 5월에 제1판 한국 뇌졸중 임상진료지침을 발간하였다.³ 진료지침은 성인 뇌졸중의 일차예방, 급성기 치료 및 재활, 이차예방으로 나누

Received: March 23, 2012 / **Revised:** March 26, 2012

Accepted: March 28, 2012

Address for correspondence: Kyung-Ho Yu, MD, PhD
Department of Neurology, Hallym University Medical Center, 22
Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 430-070, Korea
Tel: +82-2-2276-8668, Fax: +82-2-2276-8539
E-mail: ykh1030@hallym.ac.kr

TABLE 1. Level of evidence and grade of recommendation

| 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. |

어 기술되었는데, 각국의 진료지침의 검토 및 2007년 6월 30일까지 발표된 근거사항을 토대로 하였다. 뇌졸중 이차예방을 위한 항혈소판제 부분에는 아스피린, Thienopyridine 계열 약물 및 기타 항혈소판제로 트리플루잘(triflusal), 디피리다몰(dipyridamole), 실로스타졸(cilostazol)에 대해 각각 기술하였고 두 가지 이상의 항혈소판제 병합치료에 대하여도 언급하였다. 근거자료의 기준일 이후에 발표된 대규모 무작위연구에 근거하여 2010년 3월에는 뇌경색의 이차예방을 위한 항혈소판제 내용의 부분 개정이 있었다.⁴

최근 일본인을 대상으로 한 무작위배정 임상 연구(Cilostazol for prevention of secondary stroke 2, CSPS2)에서 실로스타졸의 뇌졸중 이차예방 효과가 아스피린에 비해 열등하지 않을 뿐 아니라 출혈성 사고의 발생도 적다고 발표되었다.⁵ 이를 포함한 메타분석에서는 실로스타졸이 아스피린에 비해 뇌졸중을 포함하는 혈관질환 발생의 예방에 더 효과적인 것으로 나타났다.⁶ 이에 따라 뇌졸중 진료지침 집필 위원회에서는 최근에 발표된 실로스타졸과 관련된 연구결과들을 진료지침에 반영할 필요가 있다고 판단하였다.

본 논문에서는 개정의 근거가 되는 최근의 연구결과들을 정리하여 기술하고, 이를 바탕으로 실로스타졸의 뇌졸중 이차예방 효과에 관한 진료지침의 근거수준과 권고수준을 개정하여 제시하고자 한다.

근거수준과 권고수준의 정의

본 논고의 근거수준(level of evidence)과 권고수준(grade

of recommendation)은 국내 진료지침을 기술할 경우 2009년 5월 개정된 제1판 한국 뇌졸중 임상진료지침의 기준을 따랐고, 외국 진료지침을 인용할 경우는 해당 진료지침의 기준을 그대로 적용하였다. 근거수준은 특정 의료행위가 어느 정도의 과학적 근거를 가지고 있는지를 나타내는 것이며, 권고수준은 이러한 의료행위를 어느 정도의 강도로 권고할 것인가를 나타내는 것이다. 한국 뇌졸중 임상진료지침은 US Agency for Health Care Policy and Research에서 제한한 방식에 기반하였다(Table 1).

실로스타졸에 대한 2007년 6월 이전까지의 근거 및 현재 국내 진료지침

실로스타졸은 phosphodiesterase를 억제함으로써 혈소판 활성화를 막는 기전과 함께 혈관내피세포의 기능을 안정화 시키는 기전을 가지고 있다.^{7,8} 최초로 보고된 무작위 배정연구는 1,095명의 허혈뇌졸중 환자를 대상으로 일본에서 실시된 Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS)연구이다.⁹ 평균 1.7년의 추적기간 동안 일차 종결점(primary end point)인 뇌경색 발생을 비교한 결과, 위약군에 비하여 실로스타졸 100 mg을 하루 2회 복용한 군에서 41.7% (95% confidence interval [CI]; 9.2-62.5)의 상대위험도 감소(relative risk reduction) 효과가 있었다. 또한 항혈소판제지만 위약군과 거의 같은 정도의 출혈성 합병증의 빈도(2.8% vs. 2.1%, $P=0.421$)를 보였다. 하지만 전체 대상환자 중 열공성 뇌경색이 75% 정도로 지나치게 높았다는 제한점이 있

다. 그에 따라 다른 아스피린 이차예방 연구들보다 뇌경색과 심근경색 같은 혈관성 사건의 발생이 적었던 점(실로스타졸 3.71%, 위약군 6.09%)과 아스피린이 아닌 위약과의 비교 연구인 점 등 때문에 비록 무작위 배정연구였지만 제1판 한국 뇌졸중 임상진료지침에서는 근거수준 II와 권고수준 B로 기술되었다.

실로스타졸과 아스피린의 비교연구

제1판 임상진료지침의 근거문헌의 검색 기한인 2007년 6월 이후에 각각 중국과 일본에서 실로스타졸과 아스피린을 맞대응 비교한 연구가 발표되었다.^{5,10} 중국에서 실시된 Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention (CASISP) 연구는 720명의 뇌경색 환자를 대상으로 실로스타졸 하루 200 mg과 아스피린 하루 100 mg을 무작위 배정하여 평균 1년 반 동안 일차 종결점으로 허혈뇌졸중과 출혈뇌졸중 또는 지주막하출혈의 발생을 비교하였다. 비록 실로스타졸군의 일차 종결점 발생률이 3.6%로 아스피린군의 6.4%보다 적었지만 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.19$).

2010년에 발표된 CSPS2 연구는 무작위배정된 2,757명의 뇌경색 환자를 대상으로 실로스타졸 100 mg 1일 2회 투여가 아스피린 81 mg 1일 1회 투여에 비해 뇌졸중 이차예방에 있어 비열등한지 알아보는 연구였다. 일차 종결점은 뇌경색, 뇌출혈 또는 지주막하출혈로 모든 유형의 뇌졸중 첫 재발이었는데 평균 29개월의 추적관찰 기간 동안 실로스타졸 투여군에서 82명(2.76%), 아스피린 투여군에서는 119명(3.71%)이 발생하여 실로스타졸이 아스피린에 비해 26%의 뇌졸중 재발 감소 효과가 있었다($P=0.0357$). 일차 종결점의 발생률은 아스피린 투여군에 비해 실로스타졸 투여군에서 연구디자인 때 정한 비열등성의 통계적 판정기준인 33% 증가보다 더 낮았기 때문에 실로스타졸은 뇌졸중의 예방효과가 아스피린보다 열등하지 않은 것으로 입증되었다. 또한, 1차 분석의 유의수준 값($P=0.0357$)이 우월성 분석의 조정된 유의수준($P=0.0471$)보다도 낮았기 때문에 실로스타졸이 아스피린보다 우월하다고 볼 수도 있다. 두통, 설사, 심계항진 같은 부작용이 실로스타졸 투여군에서 더 많이 발생했으나, 뇌출혈, 지주막하출혈 또는 입원을 요하는 출혈을 포함하는 주요 출혈사건은 실로스타졸 투여군에서 23명(0.77%)으로 아스피린 투여군의 57명(1.78%)보다 더 적게 발생하였다(Hazard ratio [HR]=0.458, 95% CI=0.296-0.711; $P=0.0004$).

이상의 두 임상연구를 메타분석 한 Cochrane review가

2011년에 발표되었다.⁶ 아스피린 투여 용량이 CASISP는 하루 100 mg이며 CSPS2는 81 mg인 점으로 달랐으나 두 연구의 임상 종결점의 차이는 없었다. 총 3,477명의 환자 중 intention-to-treat 분석은 실로스타졸 투여군 1,697명, 아스피린 투여군 1,694명에서 실시되었다. 뇌졸중, 심근경색 또는 혈관성 사망을 합친 병합결과(composite outcome)의 발생이 실로스타졸 투여군과 아스피린 투여군에서 각각 115명(6.77%), 159명(9.39%)으로 실로스타졸이 아스피린에 비해 28%의 상대위험도 감소 효과가 있었다. 이는 평균 3년 동안 1,000명의 환자를 치료했을 때 아스피린 사용에 비해 실로스타졸의 사용이 26건의 혈관성 사건을 더 예방할 수 있음을 의미한다. 한편 모든 종류의 뇌졸중을 종결점으로 했을 때도 실로스타졸의 예방효과가 더 컸다(relative risk [RR]=0.67, 95% CI=0.52-0.86). 그러나 종결점에 포함된 각 혈관사건을 세분하여 분석해 보면 허혈뇌졸중의 상대위험도 감소는 통계적 유의성이 없었고(RR=0.80, 95% CI=0.61-1.07), 심근경색도 발생빈도(28명, 0.8%)는 낮았지만 아스피린군과 유의한 차이가 없었다(RR=1.15, 95% CI 0.55-2.41). 그러나 출혈뇌졸중의 발생률은 실로스타졸 투여군(0.53%)에서 아스피린 투여군(2.01%) 보다 유의하게 낮았다(RR=0.26, 95% CI=0.13-0.55). 그 외에 두개의 출혈 합병증의 발생도 실로스타졸 군에서 약 26% 더 낮았다.

외국의 뇌졸중 진료지침 수정 현황

2010년 10월 American Stroke Association (ASA)에서는 2009년 8월까지 발표된 연구결과들을 반영하여 뇌졸중 이차예방을 위한 진료지침 개정안을 발표하였다(Table 2). 하지만 CSPS2 연구는 2010년 9월에 발표되어 근거 자료로 검토되지 못하였고, 2008년에 발표된 CASISP 연구만 반영하여 권고문의 수정없이 본문에서 실로스타졸은 아직 뇌졸중 재발에 관한 FDA (Food and Drug Administration) 승인이 이루어지지 않았다고 기술하였다.¹¹ 2008년 3월에 발표된 유럽의 진료지침 개정판에서도 실로스타졸에 관한 내용이 없으나,¹² 역시 CSPS2나 메타분석 결과가 발표되기 이전에 기술된 점을 고려해야 한다.

한국 뇌졸중 진료지침의 개정사항

제1판 한국 뇌졸중 임상진료지침의 이차예방에 관한 내용 중 실로스타졸은 기타 항혈소판제로서 권고사항 2번째 항목(Appendix 1)에서 '트리플루살과 실로스타졸은 아스피린이나 클로피도그렐을 사용하기 어려운 경우에 뇌졸중의 이차

TABLE 2. American Stroke Association guideline for noncardioembolic Stroke or TIA (Oral Anticoagulant and Antiplatelet Therapies, October 2010)

1. For patients with noncardioembolic ischemic stroke or TIA, the use of antiplatelet agents rather than oral anticoagulation is recommended to reduce risk of recurrent stroke and other cardiovascular events (*Class I; Level of Evidence A*).
2. Aspirin (50 mg/d to 325 mg/d) monotherapy (*Class I; Level of Evidence A*), the combination of aspirin 25 mg and extended-release dipyridamole 200 mg twice daily (*Class I; Level of Evidence B*), and clopidogrel 75 mg monotherapy (*Class IIa; Level of Evidence B*) are all acceptable options for initial therapy. The selection of an antiplatelet agent should be individualized on the basis of patient risk factor profiles, cost, tolerance, and other clinical characteristics.
3. The addition of aspirin to clopidogrel increases risk of hemorrhage and is not recommended for routine secondary prevention after ischemic stroke or TIA (*Class III; Level of Evidence A*).
4. For patients allergic to aspirin, clopidogrel is reasonable (*Class IIa; Level of Evidence C*).
5. For patients who have an ischemic stroke while taking aspirin, there is no evidence that increasing the dose of aspirin provides additional benefit. Although alternative antiplatelet agents are often considered, no single agent or combination has been studied in patients who have had an event while receiving aspirin (*Class IIb; Level of Evidence C*).

예방 목적으로 고려될 수 있다(근거수준 II, 권고수준 B).¹³ 고 기술되었다. 이는 무작위배정, 위약 대조군 연구였지만 대상 환자군의 대부분이 열공성 뇌경색이었던 CSPS 연구를 근거로 한 것이다. 아스피린과 비교하여 비열등성뿐 아니라 뇌졸중 예방효과가 더 우월함을 보여준 CSPS2 연구결과와 뇌졸중 이차예방과 주요 심혈관사건 예방에 있어 아스피린보다 우월함을 보여준 메타분석 결과를 반영하여 임상진료지침의 근거와 권고수준을 조정하는 것이 필요하였다. 특히 ASA의 진료지침에서 실로스타졸 연구가 중국과 일본에서 실시되어 치료 대상 인종의 일반화에 약점이 있다고 지적하고 있지만, 이는 도리어 같은 아시아계인 한국인에 적용하는 경우 장점이 될 수 있다. CSPS2 연구 대상환자의 65%가 열공성 뇌경색이고, 발생 한 달 후의 환자를 대상으로 하여 죽경화성 뇌경색의 재발빈도가 낮을 것이라는 제한점도 있다. 그러나 하위집단 분석결과 죽경화성 뇌경색과 열공성 뇌경색 사이에 실로스타졸에 의한 뇌졸중 이차예방 효과의 유의한 차이는 없었다(32.0% vs. 24.8%). 따라서 실로스타졸 단독치료는 비심인성 허혈뇌졸중(non-cardioembolic ischemic stroke) 환자 중, 특히 열공성 뇌경색 환자에게 뇌졸중의 이차예방에 사용할 수 있다는 내용의 권고문을 추가하였다.

출혈뇌졸중과 다른 두개의 출혈 합병증의 감소가 아스피린에 비해 우월하므로, 뇌출혈을 포함한 심각한 출혈의 위험이 있는 환자에게 항혈소판제 치료가 필요할 때 트리플루잘의 사용을 추천하고 있는 권고문에 실로스타졸을 추가하였다. 이전 권고안의 트리플루잘과 실로스타졸을 함께 기술한 2번 권고문은 개정된 권고안에서 트리플루잘만 다루고 있으므로 트리플루잘에 대한 기존의 두 무작위 배정연구를 기반으로 근거수준 Ib, 권고수준 A로 수정하였다.^{13,14} 이상의 개정 사항들을 고려한 수정 권고안을 Appendix 1에 정리하여 제시하였다.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1. Antithrombotic Trialists' collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:255.
3. The writing group of clinical practice guideline for stroke. Clinical Practice Guideline for Stroke. 1st ed. Seoul: Clinical Research Center for Stroke, 2009.
4. Kwon HM, Yu KH, Hong KS, Rha JH, Heo JH, Kwon SU, et al. Focused update of 2009 Korean clinical practice guidelines for the antiplatelet therapy in secondary prevention of stroke. *Korean J Stroke* 2010;12:1-6.
5. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuo K, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): An aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neuro* 2010;9:959-968.
6. 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.
7. Sudo T, Tachibana K, Toga K, Tochizawa S, Inoue Y, Kimura Y, et al. Potent effects of novel anti-platelet aggregatory cilostamide analogues on recombinant cyclic nucleotide phosphodiesterase isozyme activity. *Biochem Pharmacol* 2000;59:347-356.
8. Iida H, Iida M, Takenaka M, Fukuoka N, Dohi S. Comparative effects of cilostazol and aspirin on the impairment of endothelium-dependent cerebral vasodilation caused by acute cigarette smoking in rats. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:483-488.
9. Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *Stroke Cerebrovasc Dis* 2000;9:147-157.
10. Huang Y, Cheng Y, Wu J, Li Y, Xu E, Hong Z, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: A randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* 2008;7:494-499.
11. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010;42:227-276.
12. European Stroke Organisation (ESO) executive committee; ESO writing committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
13. Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, Torres F, Jimenez MD, Lago A, et al. 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.

14. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Dominguez R, Abiusi G, Familiar A, et al. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: A randomized stroke study. *Neurology* 2004;62:1073-1080.

APPENDIX 1. 2012 updated Korean guideline for cilostazol for secondary stroke prevention

3.2.1.3 기타 항혈소판제

이전의 국내 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).

개정된 국내 권고사항

1. 실로스타졸 단독치료는 비심인성 뇌졸중환자, 특히 열공성 뇌경색환자에서 뇌졸중의 이차예방에 사용할 수 있다(근거수준 Ia, 권고수준 A)-신설
 2. 저용량의 아스피린과 서방형 디피리다몰을 함께 사용하는 것은 뇌졸중의 이차예방을 위한 초기 치료로 사용할 수 있다. (근거수준 Ib, 권고수준 A)
 3. 트리플루잘은 아스피린이나 클로피도그렐을 사용하기 어려운 경우에 뇌졸중의 이차예방 목적으로 고려될 수 있다. (근거수준 Ib, 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 Ib, 권고수준 A)-수정
-