

뇌내출혈 후 항응고제의 재시작



신 동 훈

가천대학교 길병원 신경과학교실

Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage

Dong Hoon Shin, MD

Department of Neurology, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

Resumption of anticoagulation after intracerebral hemorrhage (ICH) poses a clinical conundrum. The absence of evidence-based guidelines to address this issue has led to wide variations in restarting anticoagulation after ICH. Furthermore, there is also no consensus on the timing of reinstitution of these medications. Based on several observational studies and meta-analysis, we could conclude that reinstitution of anticoagulation after ICH was associated with a lower risk of thromboembolic complications and a similar risk of ICH recurrence. One nationwide observational study suggests that anticoagulant resumption may be initiated 7 to 8 weeks after ICH in patients with atrial fibrillation to optimize the benefit from treatment and minimize risk.

Key Words: Anticoagulant, Atrial fibrillation, Intracerebral hemorrhage

서론

심방세동은 뇌졸중 위험을 3-5배 증가시키고 매년 발생하는 뇌경색 원인의 15%를 차지한다.¹ 항응고제 치료는 심방세동과² 인공심장판막을³ 가진 환자에서의 뇌졸중 및 전신성 색전증을 효과적으로 감소시킨다. 하지만 항응고제 치료를 받는 환자는 뇌내출혈의 위험을 증가시키므로 항응고제를 사용해서 얻는 이득과 잘 비교해서 사용해야 한다.^{4,5} 뇌내출혈 후에도 항응고제를 사용해야 하는 위험 인자를 가진 환자에서 항응고제의 사용은 실제 임상적 판단을 내리기 어려우며 근거 중심의 가이드라인이 없어 항응고제의 사용은 임상주의 판단에 따라 이루어 지고 있다. 너무 이른 항응고제의 사용은 뇌내출혈의 재발 위험을 높일 수 있고 항응고제의 시작을 불필요하게 지연시킬 시 혈전색전증의 위험을 높일 수 있지만, 적절한 항응고제 시작 시점에 대한 일치된 견해가 없는 실정이다.⁶

본 종설에서는 뇌내출혈 후 항응고제 사용의 안정성 및 효과 그리고 시작 시점에 대해 고찰해보고자 한다.

본론

1. Association Between Anticoagulant Therapy and Thromboembolic Complications and ICH Recurrence

Majeed 등은⁷ 국가단위의 Danish medical registry를 이용하여 와파린 사용에 의한 뇌내출혈이 발생되고 30일 뒤에도 생존한 2978 명의 환자를 추적한 연구(median: 2.3년)를 발표하였다. 160명에서 항응고제를, 799명에서 항혈소판제제를, 63명에서 병합 요법을 다시 시작하였고 1956명은 항혈소판제제와 항응고제를 모두 사용하지 않았다. 이 연구에서 Majeed 등은 항응고제와 항혈소판제제의 사용군에서의 사망률, 혈전색전증과 주요 출혈 및 뇌내출혈의 발생율을 비교하였고 항응고제의 사용은 항혈소판제제의 사용에 비해 혈전색전증 발생율을 줄이지만 사망률, 주요 출혈과 뇌내출혈의 발생율은 항혈소판제제의 사용군과 비교하여도 유의한 차이가 없었다.

Nielsen 등⁸은 1997년부터 2013년 까지 세계의 국가단

Dong Hoon Shin, MD.

Department of Neurology, Gil Hospital, Gachon University, 1198, Guwol-Dong, Namdong-Gu, Incheon 405-760, Korea
Tel: +82-32-460-3346 Fax: +83-32-460-3344
E-mail: dr.donghoon.shin@gmail.com

위 Danish 레지스트리에 등록된 심방세동을 가진 뇌내출혈 환자 1752명을 후향적으로 연구하였다. 항응고제는 303명에서, 항혈소판제제는 360명에서, 나머지 1089명은 두 종류 제제 모두 사용하지 않았다. 허혈성 뇌경색 및 혈전색전증은 항혈소판제제를 사용한 군에서 비치료군과 비슷한 발생율을 보인 반면(10.3% vs. 10.4%), 항응고제를 사용한 군은 유의하게 발생율을 낮추었다(5.3% vs. 10.4%). 사망률 역시 항혈소판제제를 사용한 군은 비치료군과 비슷하였으며(19.5% vs. 19.1%) 항응고제를 사용한 군에서 유의하게 사망률이 낮았다(9.7% vs. 19.1%). 뇌내출혈의 재발은 항혈소판제제의 사용군(5.3% vs. 8.6%)과 항응고제의 사용군(8.0% vs. 8.6%) 모두 비치료군에 비해 더 증가되지 않았다. 주요 두개외출혈 역시 항응고제 사용군(1.5% vs. 1.5%)과 항혈소판제제 사용군에서(2.6% vs. 1.5%) 비치료군에 비해 증가되지 않았다. 허혈성 뇌졸중, 전신성 색전증 및 사망률 전체의 발생율을 비교했을 때 항혈소판제제 사용군은 비치료군과 비교했을 때 유의한 차이가 없었던 반면(25.7% vs. 27.3%), 항응고제 사용군은 유의하게 감소시켰다(13.6% vs. 27.3%).

Kuramatsu 등⁹은 19개의 독일 3차의료기관에서 항응고제 사용과 관련된 뇌내출혈이 있었던 1322명의 환자 중 719명의 생존자를 대상으로 항응고제를 다시 시작한 172명과 사용하지 않은 547명을 조사한 연구를 발표하였다. 항응고제를 사용한 군은 비치료군에 비해 혈전색전증을 유의하게 줄인 반면(5.2% vs. 15%), 출혈성 합병증은(8.1% vs. 6.6%) 증가시키지 않았으며 사망률을 비치료군에 비해 약 74% 감소시키는 것으로 조사되었다.

Chao 등¹⁰은 심방세동을 가진 20세 이상의 환자 중 뇌내출혈의 병력이 있는 12917명의 환자에서 항응고제 사용군(1154명) 항혈소판제제 사용군(3552명)과 비치료군(8211명)으로 나누어 연구하였다. 항응고제 사용군은 비치료군에 비해 허혈성 뇌졸중 발생율을 유의하게 낮추었으나(3.6% vs. 5.7%), 항혈소판제제 사용군은 비치료군과 비슷한 발생율을 보였다(5.1% vs. 5.7%). 반면 항응고제 사용군과(6.2% vs. 4.2%) 항혈소판제제 사용군(5.2% vs. 4.2%) 모두 비치료군에 비해 뇌내출혈의 발생율이 유의하게 높았다. CHA2DS2-VASc 점수가 6점 이상인 군은 1명의 허혈성 뇌경색을 줄이기 위해 필요한 치료 환자군 수가 1명의 뇌내출혈이 발생하는데 처방해야하는 환자수에 비해 낮았으나(37 vs. 56), CHA2DS2-VASc 점수가 6점 미만인 군에서는 1명의 허혈성 뇌경색을 줄이기 위해 필요한

치료 환자군 수가 1명의 뇌내출혈이 발생하는데 필요한 처방 환자수에 비해 높았다(63 vs. 53).

Murthy 등¹¹은 뇌내출혈 후 항응고제의 재시작의 안정성과 효과에 대해 8개의 대규모 연구에 대한 meta-analysis를 시행한 결과를 발표하였다. 항응고제의 재시작은 혈전색전증을 비치료군에 비해 66% 감소시키는 반면, 뇌내출혈의 재발율을 증가시키지 않는 것으로 조사되었다.

이들 결과를 종합해보자면, 뇌내출혈이 있었던 환자에서 항응고제의 재시작은 항응고제를 사용하지 않는 것에 비해 재출혈의 위험을 높이지 않으면서 혈전색전증의 발생율을 낮출 수 있으며 항혈소판제제의 사용은 혈전색전증을 줄이지 못하는 것으로 볼 수 있다.

2. Optimal Timing of Anticoagulant Treatment After Intracerebral Hemorrhage

Majeed 등은⁷ 3개의 3차 의료기관에서 와파린 사용으로 뇌내출혈이 있었던 234명의 환자들 중 발생 1주 이후 생존한 177명의 환자에서 항응고제를 사용한 59명과 사용하지 않은 175명을 추적한 연구에서(median: 69주) 항응고제를 사용한 군에서 뇌내출혈의 재발율은 5.6배 상승하였으나 허혈성 뇌경색 발생율은 89% 감소하였으며, 항응고제를 10-30주 이후 사용했을 때 뇌내출혈과 허혈성 뇌경색을 종합한 발생율이 가장 낮음을 발표하였다.

Hawryluk 등¹²은 63개의 뇌내출혈 후 출혈과 혈전색전증에 대한 문헌들을 조사하여 고위험군에서 뇌내출혈 후 3일 이내는 출혈성 부작용이 흔하지만 그 이후에는 혈전색전증 발생이 더 흔하기 때문에, 고위험군에서는 3일 이후부터는 항응고제 사용을 고려해 볼 수 있다고 발표하기도 하였다.

Pennlert 등¹³은 2005년부터 2012년까지 Swedish Stroke Registry인 Riksstroke에 포함된 2619명의 심방세동을 가진 뇌내출혈 생존자에서 뇌경색과 뇌출혈의 발생율을 조사하였다. 5759 person-years 동안 혈전색전증 발생율은 14.5%로 출혈성 이벤트 발생율 4.4%에 비해 매우 높음을 알 수 있었다. 항응고제의 사용은 출혈성 합병증 발생을 증가시키지 않으면서 4-16주 사이에 시작 시 혈전색전증의 발생을 유의하게 감소시켰으며 혈관성 사망 및 뇌졸중의 발생율은 7-8주 사이에 시작할 때 가장 낮음을 발표하였다. 고위험 여성의 경우 항응고제 사용을 하지 않을 경우 3년 이내에 혈관성 사망 및 뇌졸중의 발생율이 28.6%이지만 뇌내출혈 8주후 항응고제를 사용할 때 17%로 감

소하며 고위험 남성의 경우도 23.6%에서 14.3%로 낮춤을 보여주었다.

결론

뇌내출혈 이후 항응고제의 재사용은 뇌내출혈의 위험을 높이지 않으면서 혈전색전증을 유의하게 낮출 수 있으며 시작 시기는 뇌내출혈 이후 7-8주 사이가 혈관성 합병증으로 인한 사망률과 뇌졸중의 발생율을 가장 낮추는 것으로 보인다.

References

- Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the us adult population. *Am J Cardiol* 2013;112:1142-1147.
- 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.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 2014;129(23):e521-643.
- Flaherty M, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;68:116-121.
- García-Rodríguez LA, Gaist D, Morton J, Cookson C, González-Pérez A. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology* 2013;81:566-574.
- Pennlert J, Asplund K, Carlberg B, Wiklund P-G, Wisten A, Åsberg S, et al. Antithrombotic treatment following intracerebral hemorrhage in patients with and without atrial fibrillation. *Stroke* 2015;46:2094-2099.
- Majeed A, Kim Y-K, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010;41:2860-2866.
- Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality, and bleeding. *Circulation* 2015;132:517-525.
- Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015;313:824-836.
- Chao T-F, Liu C-J, Liao J-N, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, et al. The use of oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation patients with history of intra-cranial hemorrhage. *Circulation* 2016;133:1540-1547.
- Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, Navi BB, Mandava P, Iadecola C, et al. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2017;48:1594-1600.
- Hawryluk G, Austin J, Furlan J, Lee JB, O'Kelly C, Fehlings M. Management of anticoagulation following central nervous system hemorrhage in patients with high thromboembolic risk. *J Thromb Haemost* 2010;8:1500-1508.
- Pennlert J, Overholser R, Asplund K, Carlberg B, Van Rompaye B, Wiklund P-G, et al. Optimal timing of anticoagulant treatment after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2017;48:314-320.