

치료농도 이하의 와파린 치료는 뇌졸중 혈전용해술 후 출혈 위험을 증가시킨다

Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis

Michael Ruecker, MD
Benjamin Matosevic, MD
Peter Willeit, MD
Matthias Kirchmayr, MD
Alexandra Zangerle, MD
Michael Knoflach, MD
Johann Willeit, MD
Stefan Kiechl, MD

목적: 와파린(국제표준화비율[international normalized ratio, INR] ≤ 1.7) 치료 중인 환자에서 허혈뇌졸중의 혈전 용해술 후 출혈 부작용의 위험을 정량화하고 이 자료를 선행된 연구의 관점에 적용하기 위함이다.

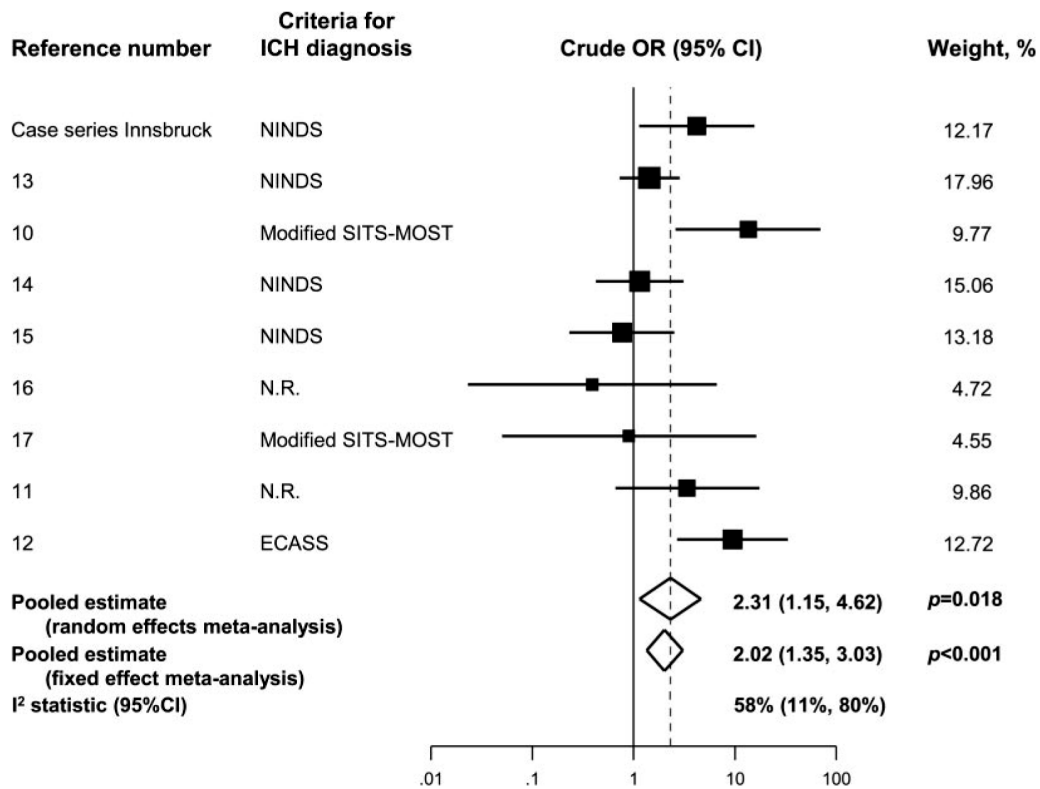
방법: IV 재조합조직플라스미노겐활성제(recombinant tissue plasminogen activator, rtPA)를 투여한 전체 548 명의 뇌졸중 환자를 전향적으로 평가하였고 와파린 전처치에 대한 세부사항을 주의 깊게 기록하였다. 프로트롬빈 시간(prothrombin time)에 기초한 INR 수치를 혈전용해 전에 평가하고, 6시간과 24시간 후에 평가하였다. CT 검사를 통해 72시간 이내 두개내출혈 발생을 평가하고 National Institute of Neurological Disorders and Stroke 기준에 따라 정의하였다. 증상성 두개내출혈과 중대한 전신 출혈을 주된 결과 변수로 하였다.

결과: 548명의 환자 중에서, 33명(6.0%)과 14명(2.6%)의 환자에서 증상성 두개내출혈과 중대한 전신 출혈이 발생하였다. 입원 당일 또는 입원 전일까지 와파린을 복용하였던 환자($n=15$, mean \pm SD INR 1.21 \pm 0.32 vs 1.01 \pm 1.12, $p=0.030$)에서 두개내출혈의 위험이 4배 가량 증가하였다(20.0% vs 5.6%, 미수정 교차비[unadjusted odds ratio, OR] [95% 신뢰구간(confidence interval, CI)] 4.2 [1.1~15.7], $p=0.033$). 이러한 결과는 나이, NIH 뇌졸중척도 점수, 당뇨(수정 OR [95% CI] 4.1 [1.0~16.1], $p=0.044$)에 대해 보정한 경우나, 혹은 어떠한 종류의 중대한 출혈(두개내 또는 전신) (미수정 OR [95% CI] 4.1 [1.3~13.6], $p=0.019$)에 초점을 두어 조사한 경우에도 유사하였다. 출혈이 발생한 환자의 절반에서 혈전용해 6시간 후의 INR이 1.7 이상으로 상승되어 있었다. 메타 분석은 확증적이지만 이질적인 결과를 보였다(확률효과모형에서 미수정 OR [95% CI], 2.31 [1.15~4.62], $p=0.018$, $I^2=58\%$ [11~80%]).

결론: 이 연구는 뇌졸중 전일이나 당일까지 와파린을 복용한 환자에서 뇌졸중이 발생하여 혈전용해술을 시행하였을 때 통계학적으로 유의하면서 임상적으로 의미 있는 증상성 두개내출혈 및 중대한 전신 출혈의 위험이 증가함을 시사한다.

Neurology® 2012;79:31-38

Figure 1 Random effects and fixed-effect meta-analyses of the association between subtherapeutic warfarin pretreatment (international normalized ratio ≤ 1.7) and risk for intracranial bleedings



In 4 studies including 3,451 patients intracranial bleedings were defined according to National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) criteria, in 1 study according to European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS III) criteria (any intracranial blood + clinical deterioration ≥ 4 points on the NIHSS score) ($n = 212$), in 2 studies according to a modification of Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) criteria (parenchymal bleedings PH1 and PH2 with clinical deterioration ≥ 4 points on the NIHSS score) ($n = 391$), and in 2 studies no information was reported on the diagnostic criteria used for the classification of bleedings (N.R.) (802 patients). Overall 4,856 patients were included in this meta-analysis, with 284 taking warfarin. CI = confidence interval; OR = odds ratio.