

최신 근거-기반 가이드 라인의 요약: 비판막질환 심방세동에서 뇌졸중 예방

미국 신경과학회 가이드라인 개발 분과위원회의 보고

Summary of evidence-based guideline update: Prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation

Report of the Guideline development Subcommittee of the American Academy of Neurology

Antonio Culebras, MD,
FAAN, FAHA
Steven R. Messé, MD, FAAN,
FAHA
Seemant Chaturvedi, MD,
FAAN, FAHA
Carlos S. Kase, MD, FAAN,
FAHA
Gary Gronseth, MD, FAAN

목적: 비판막질환 심방세동(nonvalvular atrial fibrillation, NVAF)에서 뇌졸중의 예방에 대한 1998년 미국 신경과학회의 기준을 갱신하기 위함이다. 다양한 기술들이 얼마나 빈번하게 이전에 확인하지 못한 NVAF를 발견하는가? 어떤 치료가 두개내출혈을 포함한 출혈의 위험을 최소화하면서 허혈뇌졸중의 위험을 감소시키는가? 이 요약이 기초한 전체 가이드라인은 이 문헌의 온라인 참고자료에서 확인할 수 있다.

방법: 체계적 문헌 검토; modified Delphi 프로세스 추천 제제

주요 결론: 최근 원인불명뇌졸중이 있었던 환자에서 심장 리듬을 모니터링하여 잠재적인 NVAF를 발견할 수 있다. NVAF가 있는 환자에서 dabigatran, rivaroxaban 그리고 apixaban은 뇌졸중의 예방에 있어 warfarin만큼 효과적이며 두개내출혈의 위험은 낮다. Triflusal과 acenocoumarol을 병용하는 것은 acenocoumarol을 단독으로 사용하는 것보다 뇌졸중의 위험도를 효과적으로 감소시킨다. Clopidogrel과 aspirin을 병용하는 것은 warfarin 보다 뇌졸중 예방에 효과적이지 못하고, 두개내출혈의 위험도는 더 낮다. Clopidogrel과 aspirin을 병용하는 것은 aspirin 단독 투여보다 뇌졸중 위험은 감소시키지만 주요 출혈위험도는 증가시킨다. Apixaban은 aspirin보다 뇌졸중의 위험은 감소시키고 출혈의 위험은 aspirin과 유사하다.

주요 권고사항: 임상적사는 원인불명뇌졸중이 있는 외래환자에서 잠재적인 NVAF를 심장 리듬 모니터를 통해 확인할 수 있고(Level C), NVAF를 동반한 일과성허혈발작(TIA)/뇌졸중이 있는 환자는 항응고제를 투여해야만 한다(Level B). 항응고제를 필요로 하는 NVFA 환자에서 환자의 특정한 상황을 고려해 항응고제의 종류를 선택해야 한다.

Neurology® 2014;82:716-724

미국에서 심방세동(atrial fibrillation, AF)환자는 2005¹년에 303만 명으로 추정되며 나이가 증가하는 것과 밀접하게 관계되어 있다.¹ AF가 심인성 뇌졸중(cardioembolic stroke)의 주요 위험인자이기 때문에^{2,3} 모든 연령에서 AF를 확인하고 심인성 뇌졸중을 예방하는 방법을 개발하는 것이 필요하다.

AF가 있는 환자에서 허혈뇌졸중의 비율은 연간 평균 5%²이지만 나이, 성별, 인종/종교 그리고 뇌졸중과 관계된 위험인자와 같은 개별적인 특성에 따라 큰 차이가 있다. 뇌졸중이나 TIA의 병력은 이러한 뇌졸중의 고위험 환자에서 연간 평균 10%³로 확인된다.

이 근거기반 가이드라인은 무판막 심방세동(nonvalvular atrial fibrillation, NVAF)환자에서 뇌졸중의 예방에 대한 1998년 미국 신경과학회(American Academy of Neurology, AAN)의 임상 기준을 갱신한 것이다.⁴ 이 요약의 전체 가이드라인은 Neurology® Web site, www.neurology.org에 있는 참고자료에서 확인할 수 있다. 새로운 가이드라인은 뇌졸중 환자에서 NVAF를 확인하는 것과 NVAF 환자에서 뇌졸중을 예방하는 방법에 대해 1998년부터 정립된 근거를 검토하였고 두 가지 질문에 초점을 두었다. 1) 원인불명뇌졸중 환자에서 다양한 기술들이 이전에 확인되지 않은 NVAF를 얼마나 자주 발견하는가? 2) NVAF 환자에서 항혈전제를 포함한 치료가 치료를 하지 않거나 다른 치료를 받는 것과 비교 시 최소한의 출혈 위험도로 뇌졸중의 위험도와 중증도를 감소시키는가?

분석 방법에 대한 기술

이 가이드라인은 AAN의 가이드라인 개발 과정 매뉴얼에 따라 개발되었다(2004, 2011).^{5,6} 위원들은

MEDLINE, EMBASE, Cochrane 그리고 Web of Science에서 1998년부터 2013년 4월 사이 발표된 관련 문헌을 적절한 검색 용어를 이용하여 조사하였다. 조사는 영어로 쓰여진 인간을 대상으로 한 문헌으로 전문가에 의해 검토된 것으로 제한하였다.

위원들은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation process의 수정된 형식을 이용하여 근거를 만들고 결론을 도출하였다.⁷ 근거 작성 표는 전체 가이드 라인의 Appendix e-6에서 확인할 수 있다.

위원은 체계적으로 검토한 근거의 강도와 치료의 공리 원칙, 단점에 비해 예상되는 의료 혜택의 규모, 재정적 부담, 중재의 가능성 그리고 환자의 선호도와 같은 요인에 기반하여 임상 권고사항을 만들었다. 위원은 수정된 Delphi 과정을 이용하여 권고사항을 만들기 위해 수준을 부여하였다 (A, B, C, U).

근거의 분석

원인불명 뇌졸중환자에서 다양한 기술들이 얼마나 자주 이전에 확인되지 않은 NVAF을 발견하는가?

이 질문에 대한 답이 있는 두 개의 Class II^{8,9}와 15개의 Class III¹⁰⁻²⁴를 확인하였다. Figure 1에 이 연구들을 나타내었고 모니터링 방법과 기간을 함께 표시하였다. NVAF가 있는 비원인불명뇌졸중

환자가 있기 때문에 원인불명뇌졸중 코호트의 자료를 대상으로 하지 않은 연구는 한 단계 강등하였다.

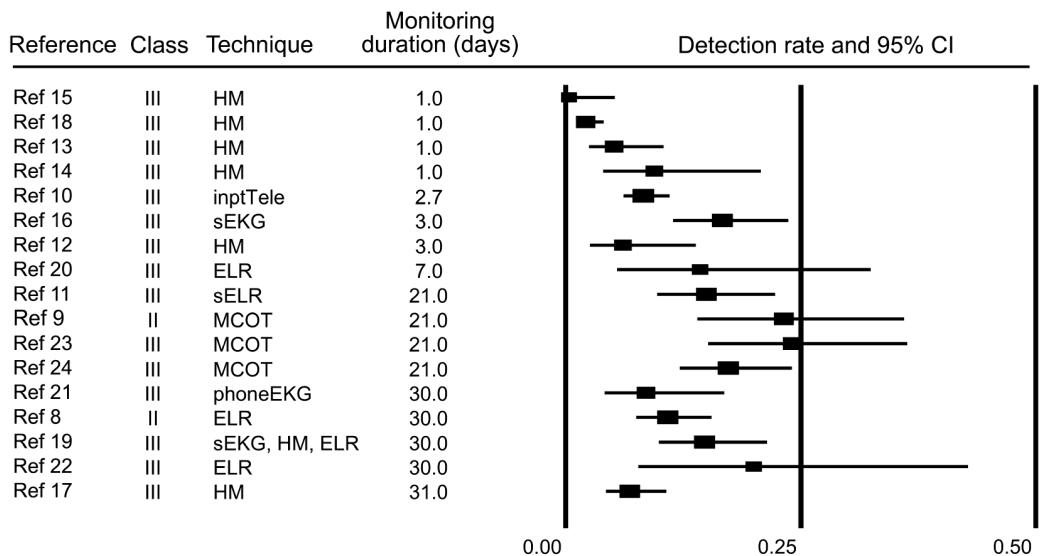
NVAF을 확인하는 가장 흔한 방법은 Holter 모니터링¹²⁻¹⁹이고 그 다음이 연속된 EKG (serial EKG),^{8,16,17,19} event loop recorders,^{11,19,20,22} 입원 환자의 연속 EKG 원격측정(continuous EKG telemetry),¹⁰ 외래환자의 transtelephonic EKG 모니터링²¹ 그리고 외래환자의 모바일 심장 원격측정 (mobile cardiac outpatient telemetry)^{9,23,24}이다. 여러 연구에서 연속된 EKG와 Holter 모니터링을 이용한 단계적인 과정을 보고하였다.^{16,17,19} 모니터링의 기간은 24시간^{13-15,18}부터 30^{8,21,22}일 까지 다양했다.

NVAF가 발견되는 환자의 비율(Figure 1)은 0%부터 23%로 나타났다. 이러한 NVAF 발생률은 매우 짧게 발생하는(e.g., <30초) AF를 포함하며, 이러한 환자에서 미래의 심인성 뇌졸중의 위험도는 알려져 있지 않다. 모든 연구에서 평균 확인 비율은 10.7% (95% confidence interval [CI] 7.9%-14.3%) (random effects model을 이용한 가중 평균을 계산)였다.

지속적인 모니터링 기법^{8-15,18-20,22-24}을 이용한 연구들의 메타-회귀 분석에서 NVAF의 발견은 모니터링 기간이 길어질수록 증가하는 것으로 나타났다($p < 0.0000$).

결론 최근 원인불명뇌졸중이 있는 환자에서 심장 리듬 모니터링은 이전에 확인되지 않은 NVAF

Figure 1 Proportion of patients with ischemic stroke identified with nonvalvular atrial fibrillation, by study



Studies sorted by monitoring duration. CI = confidence interval; ELR = event loop recorder; HM = Holter monitoring; inptTele = continuous inpatient telemetry; MCOT = mobile cardiac outpatient telemetry; phoneEKG = outpatient transtelephonic EKG monitoring; sEKG = serial EKG; sELR = serial event loop recordings.

을 0%에서 23%의 비율로 발견할 수 있다 (weighted average 10.7% [95% CI 7.9%-14.3%]) (2 Class II 연구,^{8,9} 15 Class III 연구¹⁰⁻²⁴). 발견 비율은 아마도 모니터링 기간과 관계가 있다.

NVAF가 있는 환자에서 항혈전제를 포함한 어떤 치료가 치료를 하지 않거나 다른 치료에 비해 출혈의 위험을 최소화하면서 뇌졸중의 위험도와 중증도를 감소시키는가?

Warfarin, international normalized ratio 수치의 영향 1998년 임상 기준이 정립된 이후 2개의 Class II 연구^{25,26}가 뇌졸중 발생 당시의 international normalized ratio (INR) 수치와 뇌졸중의 중증도, 사망률의 관계를 조사하였다.

두 연구에서 INR이 2보다 낮을 때가 2보다 높을 때보다 장애가 있는 뇌졸중(odd ratio 1.9 [95% CI 1.1-3.4]) 또는 사망(30일 째 사망의 hazard ratio [HR] 3.4 [95% CI 1.1-10.1])이 발생할 위험이 증가하는 것으로 나타났다.²⁵

결론 NVAF가 있는 환자에서 항응고 치료를 하면서 INR 수치가 2보다 낮은 것 보다 INR 2-3

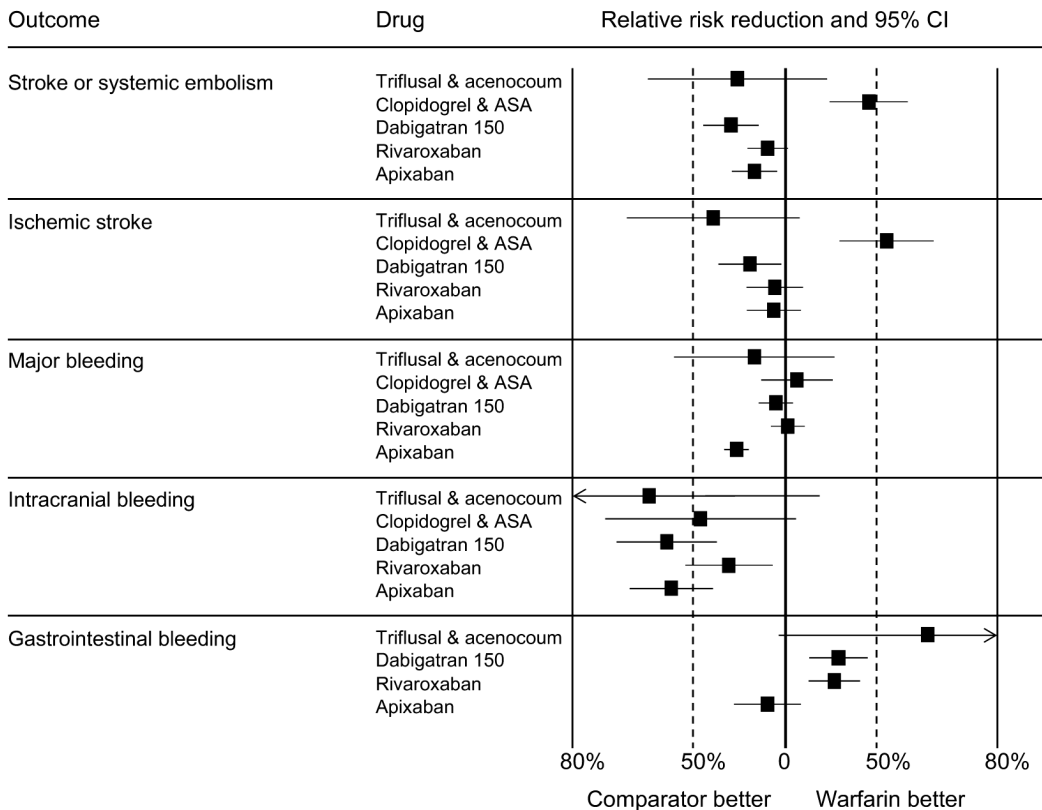
인 것은 허혈뇌졸중의 빈도나 중증도를 감소시킨다(2 Class II 연구^{25,26}).

Warfarin 또는 그 유도체와 항혈전제의 비교 다양한 항혈전제 치료법과 warfarin 또는 그 유도체를 NVAF 환자에서 비교한 6개²⁷⁻³²(5 Class I 연구,²⁷⁻³¹ 1 Class II 연구³²)의 연구가 있다. 모든 연구들은 눈가림 또는 보정된 결과 평가 방식을 이용하였다. 항혈전제 요법은 dabigatran,²⁷ rivaroxaban,²⁸ apixaban,²⁹ fluindione과 aspirin,³² clopidogrel과 aspirin³⁰ 그리고 triflusal과 acenocoumarol³¹으로 연구되었다.

Dabigatran은 직접적인 트롬빈 억제제(thrombin inhibitor)이다. Rivaroxaban과 apixaban은 factor Xa 억제제이다. Dabigatran, rivaroxaban 그리고 apixaban은 고정된 용량으로 투여되며 혈액의 항응고 수치 모니터링이 필요 하지 않다. 이러한 약제들의 항응고 효과를 역전시키는 제제는 없다.

Triflusal은 구조적으로 aspirin과 관계가 있고 유럽, 라틴 아메리카 그리고 동남 아시아에서 사용되고 있다(연관된 나라에 대한 전체 가이드라인은 Appendix e-9를 참고).^{33,34} Acenocoumarol은 쿠

Figure 2 Relative risk reductions of various outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving various antithrombotic regimens as compared with warfarin or its derivatives



Acenocoum = acenocoumarol; ASA = acetylsalicylic acid; CI = confidence interval.

마린유도체이며 대부분 유럽에서 사용된다. Fluindione 은 프랑스에서 사용되는 비타민K 길항제이다.

Figure 2는 Class I 연구에서 이러한 항혈전 요법을 뇌졸중 또는 전신색전증, 허혈뇌졸중, 주요 출혈, 두개내출혈, 위장출혈의 예후에 대해 용량-조절 warfarin과 비교한 효과를 정리한 것이다. Fluindione과 aspirin³²에 대한 Class II 연구는 비타민K 길항제 단독 그룹과 비교 시 용량-조절 비타민K 길항제와 aspirin을 병용한 그룹에서 출혈 합병증의 위험도가 증가하였다(risk difference 14.6% [95% CI 5.5%-24.8%]). 이 연구에서 혈전 색전증의 위험에 대한 주요한 차이는 확인하지 못했다.

결론 NVAF가 있는 환자에서 dabigatran의 투여는 warfarin보다 뇌졸중 또는 전신색전증을 아마도 더 효과적으로 감소시킨다(150mg twice daily, relative risk [RR] 0.66; RRR 34%). 출혈 위험도는 dabigatran 150 mg을 하루 두 번 투여하는 것과 warfarin (INR 2.0-3.0)에서 전체적으로 유사했지만, 두개내출혈은 dabigatran 150 mg을 하루 두 번 투여할 때 빈번하였다(dabigatran vs warfarin, RR 0.40 [95% CI 0.27%-0.60%]) (1 Class I 연구²⁷). Dabigatran 150 mg을 하루 두 번 복용하는 것은 위장출혈의 비율이 더 높았다(1.51%/y vs 1.02%/y).

뇌색전증 또는 전신색전증의 고위험 NVAF 환자에서 rivaroxaban은 위장출혈을 제외한 주요 출혈의 위험에는 큰 차이가 없으면서 뇌색전증과 전신색전증의 예방에 warfarin만큼 효과적이다. 그러나 rivaroxaban은 warfarin과 비교 시 두개내출혈과 치명적 출혈의 빈도는 더 낮다(RRR 22% [95% CI 5.5%-35.3%]) (단일 Class I 연구²⁸).

Apixavan 5 mg 하루 두 번 복용은 색전증의 위험도가 중등도인 NVAF 환자에서 warfarin보다 효과적이다(RRR 20.3% [95% CI 4.8%-33.3%]). Apixaban의 우월성은 출혈 위험도(두개내출혈 포함)와 사망률 감소(1 Class I 연구²⁹)와 관계된 것이며, 뇌색전증과 전신색전증의 감소에 있어서는 warfarin보다 우월한 것은 아니다.²⁹

NVAF가 있고 뇌졸중의 위험이 있는 환자에서 경구 항응고 치료는 clopidogrel과 aspirin 병용 요법보다 뇌졸중 예방에 있어 효과적이다(RR 뇌졸중 1.72). 두개내출혈은 clopidogrel과 aspirin 병용 요법 보다 warfarin투여군에서 더 흔하다(단일 Class I 연구³⁰).

NVAF가 있는 뇌졸중의 중등도 위험군에서 triflusal과 acenocoumarol의 병용 요법과 중등도-강

도의 항응고(INR target 1.25-2.0) 치료는 acenocoumarol 단독 요법과 전통적인 강도의 항응고 (INR 2.0-3.0) 치료보다 뇌졸중 위험도를 감소시키는 데 있어 효과적이다(RRR 61%, 심혈관계 질환 사망, TIA, 비치명적 뇌졸중, 전신색전증과 동반된 심각한 출혈) (단일 Class I 연구,³¹ 최근 새로운 경구 항응고제를 대상으로 한 연구보다 작음).

NVAF 환자에서 저용량 aspirin과 용량-조절 비타민K 길항제 치료의 병합 요법은 출혈 부작용의 위험을 증가시킨다(1 Class II 연구³²). Aspirin과 비타민K 길항제를 병합하는 요법이 허혈뇌졸중 또는 다른 혈전색전성 질환의 위험을 감소시키는가에 대해서는 근거가 부족하다.

Aspirin과 항혈전제의 비교 두 개의 Class I^{35,36} 연구에서 NVAF 환자에서 aspirin과 다른 항혈전 치료법을 비교하였다. 항혈전 치료법은 apixaban과 clopidogrel, aspirin 병합요법을 연구하였다.

결론 하나의 Class I연구³⁵에 기반하면 색전증의 위험이 중등도인 NVAF 환자며 warfarin 치료의 대상이 되지 않는 환자에서 apixaban 5 mg 하루 두 번 용법은 aspirin보다 뇌졸중이나 전신색전증의 위험을 더 효과적으로 감소시킨다 (RRR 55.1% [95% CI 37.8%-67.6%]). 출혈 위험도는 두 치료군에서 유사하다.

비타민K 길항제 치료가 적합하지 않은 NVAF 환자에서 clopidogrel과 aspirin 병용(aspirin 단독 투여와 비교 시)은 뇌졸중과 같은 주요 혈관 질환의 위험도(aspirin과 비교 시 RR 0.72)를 감소시키지만 두개내출혈(RR 1.87 [95% CI 1.19-2.94]) (1 Class I 연구³⁶)을 포함한 주요 출혈(aspirin과 비교 시 RR 1.57)의 위험도는 증가시킨다.

특정 인구에서의 항응고제 하나의 Class I연구³⁷가 연령 ≥75세 NVAF 환자를 warfarin (INR 2.0-3.0) 또는 aspirin 75 mg/d로 무작위 배정하였다. 장애가 남은 뇌졸중(두개내출혈 포함) 또는 전신색전증에 대한 RRR은 52%로 warfarin에 유리하게 나타났다(95% CI 20-72%). 두개내출혈의 비율은 두 치료군들에서 비슷하게 나타났다.

Class II연구³⁸에서 연령 ≥75세 NVAF 환자를 목표 INR 1.8 (1.5-2.0 범위) 또는 2.5 (2.0-3.0 범위)로 무작위 배정하였다. 혈전색전증과 주요 출혈로 이루어진 결과는 낮은 INR 군에서 유의하지 않지만 약간 드물게 나타났다(R 0.7 [95% CI 0.4-1.1]).

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III (Class III)³⁹연구에 참여한 만성신장질환(chronic kidney disease, CKD)환자에서 조절-용량의 war-

farin (INR 목표 2.0-3.0)은 뇌졸중의 위험이 높은 CKD에서 aspirin이나 저용량 warfarin과 비교 시 허혈뇌졸중/전신색전증의 위험을 감소시켰으며 주요 출혈에서는 차이가 없었다.

Stage 3 CKD환자에서⁴⁰ aspirin과 비교 시 apixaban은 주요 출혈의 위험(절대 비율 apixaban 2.5% vs aspirin 2.2%)을 유의하게 증가시키지 않으면서 뇌졸중과 전신색전증의 발생률을 유의하게 감소시켰다(HR 0.32 [95% CI 0.18-0.55], $p < 0.001$) (1 Class I 연구).

결론 항응고 치료는 노인 환자(1 Class I 연구³⁷)와 CKD환자(2 Class I연구^{39,40})에서도 도움이 될 수 있다. Warfarin을 복용하는 CKD 환자에서 출혈의 위험이 증가한다.

권고사항

잠재적 NVAF가 있는 환자의 발견

임상적 맥락. 최근 원인불명뇌졸중이 있는 환자에서 삽입하지 않는 장비를 이용한 외래환자의 심장 리듬 모니터링은 0-23%의 비율로 NVAF를 발견할 수 있고(weighted average 10.7% [95% CI 7.9%-14.3%]), 모니터링 기간이 길수록 발견 비율도 높아진다. NVAF에서 대부분의 NVAF 삽화는 임상적으로 무증상이며 따라서 모니터링 기구는 환자가 지시하는 기록보다는 지속적이거나 자동으로 발견하는 연산법이 추천된다. 매우 짧거나(e.g., <30초) 매우 드문 빈도의 NVAF 삽화가 있는 환자에서 뇌졸중 재발의 위험도는 명확하지 않다. 그러나 이전 보고들은 NVAF의 기간이 점점 길어지는 경향이 있고 발작성 NVAF 환자와 지속성 NVAF 환자에서 뇌졸중의 위험이 유사하다는 것을 보여준다.⁴¹⁻⁴⁴

임상 권고사항

A1. 임상 의사들은 잠재적 NVAF를 발견하기 위해 알려진 NVAF가 없는 원인불명뇌졸중 외래 환자에서 심장리듬검사를 해야 한다(Level C).

A2. 임상 의사들은 알려진 NVAF가 없는 원인 불명뇌졸중 환자에서 잠재적 NVAF의 발견 확률을 높이기 위해 단기(24시간) 심장리듬검사 보다는 장기 검사(e.g., 1주 또는 그 이상)를 시행하여야 한다(Level C).

항혈전 치료 환자의 선택

임상적 맥락. NVAF 환자에서 허혈뇌졸중의 절

대 위험도는 다른 뇌졸중 위험인자가 있느냐에 따라 크게 차이가 난다.⁴ NVAF가 있으면서 뇌졸중이나 TIA의 병력이 있는 환자는 뇌졸중의 절대 위험도가 가장 높다(10%/y로 절대 위험도 증가).⁴ 비록 NVAF 환자의 절대 위험도를 추정하기 위한 다중 위험 층화법이 있지만, 이러한 방법으로 추정된 뇌졸중의 절대 위험도는 매우 다양하다.⁴⁵

NVAF 환자의 정확한 절대 위험도를 결정하기 어렵기 때문에 뇌졸중 위험 감소라는 장점이 어느 시점에 출혈의 증가라는 단점을 능가하는 지 여부 또한 정확히 알기 어렵다. 이러한 상황에서 환자의 선호도와 임상여사의 판단이 특히 중요하다.

임상 권고사항

B1. 임상여사는 NVAF 환자에게 뇌졸중의 위험도가 증가하며 이러한 위험도는 잠재적으로 항혈전제 사용으로 인해 감소될 수 있음을 알려야 한다. 환자들은 또한 항혈전제 사용이 주요 출혈의 위험을 높인다는 것에 대해서도 알아야 한다(Level B).

B2. 임상여사는 주요 출혈을 증가시키는 잠재적 위험과 비교하여 뇌졸중의 위험을 감소시키는 이점이 클 때에 한해 항혈전제를 사용하도록 모든 NVAF 환자와 상의해야 한다. 임상여사는 이러한 결정을 할 때 판단과 선호도의 역할이 중요하다는 것을 강조해야만 한다(Level B).

B3. 임상여사는 NVAF를 동반한 TIA 혹은 뇌졸중 환자에게 이후의 허혈뇌졸중 위험도를 감소시키기 위해 일반적으로 항응고 치료를 시행하여야 한다(Level B).

B4. 임상여사는 다른 위험인자가 없는("lone" NVAF 환자) NVAF 환자에게 항응고치료를 해서는 안될 것이다. 임상여사는 이러한 환자들에게 aspirin과 같은 항혈전제를 투여하거나 항혈전제를 전혀 투여하지 않는 것이 타당할 것이다(Level C).

B5. 어떤 NVAF 환자에서 항응고 치료가 더 도움이 될 지 판단하는 데 정보를 제공하기 위해 임상여사는 NVAF 환자 중 임상적으로 유의한 위험도가 없거나 뇌졸중 위험이 높은 환자를 구분하는데 도움이 되는 위험 층화 모형을 사용해야 한다. 그러나 임상여사는 이러한 방법으로 제시된 항응고 치료에 대한 기준이 항응고 치료가 필요한 환자를 결정하는 결정적 기준이 되도록 엄격하게 해석해서는 안 된다(Level B).

특정 경구 항응고제의 선택

임상적 맥락. 우리의 검토는 여러 항응고 치료

제가 NVAF 환자에서 허혈뇌졸중의 위험도를 감소시킨다는 것을 보여준다. 임상 시험에서 새로운 경구 항응고제는 뇌졸중을 감소시키는 데 있어 warfarin보다 열등하지 않거나 우월했고, 대부분의 환자에서 허혈뇌졸중 감소가 출혈 부작용의 위험을 능가했다.⁶⁶

임상 권고사항

C1. 뇌졸중이나 뒤이은 뇌졸중의 위험도를 감소시키기 위해 경구 항응고제가 필요하다고 판단된 NVAF 환자에서 임상 의사는 아래 사항 중 하나를 선택해야 한다(Level B):

- Warfarin, 목표 INR 2.0-3.0
- Dabigatran 150 mg 하루 두 번(creatinine clearance [CrCl]>30 mL/min인 경우)
- Rivaroxaban 15 mg/d (CrCl 30-49 mL/min인 경우) 또는 20 mg/d
- Apixaban 5 mg 하루 두 번(혈중 creatinine <1.5 mg/dL인 경우) 또는 2.5 mg 하루 두 번(혈중 creatinine>1.5 그리고 <2.5 mg/dL인 경우, 체중 <60 kg 또는 80세 이상 [또는 둘다])
- Triflusal 600 mg과 acenocoumarol의 병용, 목표 INR 1.25-2.0(대부분 개발도상국, 중등도의 뇌졸중 위험도가 있는 환자)

이미 warfarin을 복용중인 환자들

Warfarin 치료 기간과 적절한 INR 치료범위(2.0-3.0)에 도달한 기간은 효율성과 안전성의 양호한 예측인자이다.²⁵

임상 권고사항

C2. 임상 의사는 warfarin 치료가 잘 조절되는 환자들은 새로운 경구 항응고제로 변경하는 것보다는 warfarin 복용을 지속하도록 권고할 수 있다(Level C).

두개내출혈 위험도 새로운 경구 항응고제들은 warfarin보다 두개내출혈의 위험도에 있어 양호한 결과를 보여준다(dabigatran 150 mg bid vs warfarin, 0.3%/y vs 0.74%/y, RR 0.40 [95% CI 0.27-0.60], p<0.001; rivaroxaban 20 mg daily, 0.5%/y vs 0.7%/y, HR 0.67 [95% CI 0.47-0.93], p=0.02; apixaban 5 mg bid, 0.33%/y vs 0.809%/y, HR 0.42 [95% CI 0.30-0.58], p<0.001).

임상 권고사항

C3. 임상 의사는 dabigatran, rivaroxaban 또는

apixaban을 NVAF 환자로 항응고치료가 필요하면서 두개내출혈의 위험도가 높은 환자에게 투여하여야 한다(Level B).

위장출혈의 위험도 NVAF 환자에서 위장출혈은 warfarin 투여와 비교 시 dabigatran 150 mg 하루 두 번 복용하는 환자에서 더 많았다(1.51%/y vs warfarin 1.02%/y). 혈색소 수치가 감소하거나 수혈이 필요한 위장관의 출혈은 warfarin 그룹보다 rivaroxaban 그룹에서 더 자주 발생하였다(헤모글로빈 ≥ 2 g/dL 감소, rivaroxaban 그룹 2.8%/y vs warfarin 그룹 2.3%/y). Warfarin (0.86%/y)에 비해 apixaban (0.76%/y)에서 위장관 출혈은 낮은 빈도로 관찰되었고 통계적으로 유의하지는 않았다.

임상 권고사항

C4. 임상 의사는 항응고치료가 필요한 NVAF에 있는 환자로 위장관 출혈의 위험이 있는 환자에게 apixaban을 투여할 수 있다(Level C).

새로운 경구 항응고제의 투여에 영향을 주는 다른 요인들 Dabigatran, rivaroxaban 그리고 apixaban에서 치료 범위 내의 항응고 효과를 유지하기 위한 INR 모니터링은 필요하지 않다. 빈번하게 주기적 INR 검사를 하지 않아도 되는 것은 자주 주기적으로 검사를 시행할 수 없거나 하기 싫어하는 환자들에게 매력적인 부분이다.

임상 권고사항

C5. 임상 의사는 빈번하게 INR 수치를 검사할 수 없거나 하기 싫어하는 환자에게 dabigatran, rivaroxaban 또는 apixaban을 투여해야 한다(Level B).

뇌졸중의 위험이 있고 warfarin 치료에 적절하지 않은 NVAF 환자는 aspirin과 같은 대체 치료를 할 수 있지만 실질적으로 aspirin에 의한 예방(22% RRR)은 warfarin에 의한 예방(RRR 68%)과 비교 시 효과가 상당히 낮다.⁶⁷ Clopidogrel (75 mg)과 aspirin (75-100 mg)의 병합은 aspirin 단독(75-100 mg)과 비교 시 모든 뇌졸중 위험도(RR 0.72 [95% CI 0.62-0.83])를 감소시키지만 두개내 출혈을 포함한 주요 출혈의 위험은 증가시킨다(RR 1.87 [95% CI 1.19-2.94]).

Apixaban을 색전증에 예방에 있어 warfarin을 투여하기가 부적절 하거나 원하지 않는 대상자에서 aspirin과 구체적으로 비교하였고, apixaban이 뇌나 전신색전증의 예방에 있어 aspirin보다 우수

하였으며(apixaban 그룹, 1.6%/y vs aspirin 그룹, 3.7%/y), 두개내출혈을 포함한 주요 출혈의 위험도는 차이가 없었다.

임상 권고사항

C6. 임상 의사는 warfarin 치료에 적합하지 않거나 원하지 않는 환자에게 apixaban을 처방해야 한다(Level B).

C7. Apixaban이 불가능하다면, 임상 의사는 dabigatran이나 rivaroxaban을 투여할 수 있다(Level C).

C8. 경구 항응고제가 불가능한 경우 임상 의사는 aspirin과 clopidogrel을 병용 투여할 수 있다(Level C).

뇌졸중 위험도가 중등도인 NVAF 환자에서 triflusal 600 mg/d와 acenocoumarol을 이용한 중등도 강도의 항응고 치료(INR 1.25-2.0)를 병용하는 것은 모든 뇌졸중 위험도를 감소시키는 데 있어 acenocoumarol 단독(INR 2.0-3.0) 투여보다 더 효과적이다(RRR, 혈관 사망, TIA 그리고 치명적이지 않은 뇌졸중 또는 전신색전증에서 61%). 혈관 위험도의 감소는 또한 중증출혈 감소와 관계되어 있고 이전 연구에서 확인된 것과 일치하는 생물학적 현상이다.^{33,34}

임상 권고사항

C9. 중등도의 뇌졸중 위험이 있고 출혈의 위험이 높은 NVAF 환자에서 triflusal을 사용할 수 있고 새로운 경구 항응고제 투여가 불가능하거나 원하지 않는 경우(대부분 개발도상국에서) 임상 의사는 acenocoumarol(목표 INR 1.25-2.0)과 triflusal을 투여해야 한다(Level B).

특별한 인구

임상적 맥락. 어떤 임상 의사들은 고령의 NVAF 환자에서 출혈의 위험도가 높아 항응고제를 사용하기 꺼려한다.⁶⁸ 그러나 ≥ 75 세 NVAF 환자에서 허혈뇌졸중의 위험도를 감소시키는 데 있어 warfarin이 aspirin보다 우월하며 주요 출혈의 비율은 비슷하다.³⁷ 자주 넘어지거나 진행된 치매가 있는 고령의 환자로 이루어진 중요한 하위 그룹에서 항응고제의 안전성이나 효과에 대해서는 결론을 내리기에 자료가 부족하다. 결정 분석 모델(decision analysis model)을 이용한 하나의 연구에서는 일 년에 295번 넘어지는 고령의 환자는 warfarin으로 인한 뇌졸중 감소의 이점이 상쇄된다고 추정하였다.⁶⁹

또 다른 중요한 하위 그룹은 신부전 환자이다. 새로운 항응고제의 하나인 dabigatran에서 CrCl이 15-30 mL/min에 달하는 사람은 US Food and Drug Administration에서 75 mg 하루 두 번 복용하는 낮은 용량을 권고하고 있다. Apixaban은 혈중 creatinine <1.5 mg/dL인 환자에서 5 mg 하루 두 번, 혈중 creatinine >1.5 그리고 <2.5 mg/dL인 환자에서 2.5 mg 하루 두 번 복용하는 것을 권고하고 있다.

Rivaroxaban은 CrCl 30-49 mL/min인 환자에서 하루 15 mg, CrCl >50 mL/min인 환자에서 하루 20 mg 투여를 시험하였으며 이러한 환자군에서 권고사항은 제한되어 있다. Warfarin과 관련하여 자료들은 warfarin 치료가 말기가 아닌 CKD 환자에서 뇌졸중이나 전신 혈전색전증의 위험을 감소시키고, 출혈의 위험은 증가시킬 수 있다는 것을 보여준다.

임상 권고사항

D1. 임상 의사는 최근 원인이 없는 출혈이나 두개내출혈의 병력이 없는 NVAF이 있는 고령(>75세)의 환자에게 경구 항응고제를 투여하여야 한다(Level B).

D2. 임상 의사는 치매가 있거나 자주 넘어지는 NVAF 환자에게 경구 항응고제를 투여할 수 있다. 그러나 임상 의사는 환자나 그 가족에게 NVAF이 있는 환자에서 중등도나 중증의 치매 또는 빈번하게 넘어짐이 있는 환자에서 경구 항응고제의 위험도와 이점의 비율이 명확하지 않다는 것을 설명해야만 한다(Level B).

D3. NVAF이 있는 말기 신장질환 환자에서 경구 항응고제의 위험도와 이점의 비율은 알 수 없기 때문에 권고사항을 만들기에는 근거가 부족하다(Level U).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Antonio Culebras: study concept and design, acquisition of data, analysis or interpretation of data, drafting/ revising the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content, study supervision. Steven R. Messé: study concept and design, acquisition of data, analysis or interpretation of data, drafting/ revising the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content, study supervision. Seemant Chaturvedi: analysis or interpretation of data, drafting/ revising the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Carlos S. Kase: analysis or interpretation of data, drafting/ revising the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Gary Gronseth: study concept and design, analysis or interpretation of data, drafting/ revising the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Thomas S.D. Getchius, Erin Hagen, and Julie Cox for support during guideline development.

STUDY FUNDING

This guideline was developed with financial support from the American Academy of Neurology. None of the authors received reimbursement, honoraria, or stipends for their participation in development of this guideline.

DISCLOSURE

A. Culebras has received one-time funding for travel from J. Uriach & Co. (2011); serves on the editorial boards of Medlink, UpToDate.com, and the International Journal of Stroke received royalties from Informa Healthcare and Cambridge University Press; and has held stock in Clinical Stroke Research, Inc. S. Messé has served as a consultant for GlaxoSmithKline, has received royalties for articles written for UpToDate.com, served on a speakers' bureau for Boehringer-Ingelheim (resigned April 2011), and received research support from WL Gore & Associates and the NIH. S. Chaturvedi serves as a consultant for Abbott Vascular, BMS/Pfizer Partnership, Boehringer-Ingelheim, and Genentech; received research support from Daiichi and Johnson & Johnson; and serves on the editorial boards of *Neurology*® and *Stroke*. C. Kase serves as consultant to Boehringer-Ingelheim and Gore Medical Products. G. Gronseth served on a speakers' bureau for Boehringer Ingelheim (resigned December 2011). Go to Neurology.org for full disclosures.

DISCLAIMER

This statement is provided as an educational service of the American Academy of Neurology. It is based on an assessment of current scientific and clinical information. It is not intended to include all possible proper methods of care for a particular neurologic problem or all legitimate criteria for choosing to use a specific procedure. Neither is it intended to exclude any reasonable alternative methodologies. The AAN recognizes that specific patient care decisions are the prerogative of the patient and the physician caring for the patient, based on all of the circumstances involved. The clinical context section is made available in order to place the evidence-based guideline(s) into perspective with current practice habits and challenges. Formal practice recommendations are not intended to replace clinical judgment.

CONFLICT OF INTEREST

The American Academy of Neurology (AAN) is committed to producing independent, critical and truthful clinical practice guidelines (CPGs). Significant efforts are made to minimize the potential for conflicts of interest to influence the recommendations of this CPG. To the extent possible, the AAN keeps separate those who have a financial stake in the success or failure of the products appraised in the CPGs and the developers of the guidelines. Conflict of interest forms were obtained from all authors and reviewed by an oversight committee prior to project initiation. AAN limits the participation of authors with substantial conflicts of interest. The AAN forbids commercial participation in, or funding of, guideline projects. Drafts of the guideline have been reviewed by at least 3 AAN committees, a network of neurologists, *Neurology*® peer reviewers, and representatives from related fields. The AAN Guideline Author Conflict of Interest Policy can be viewed at www.aan.com.

Received May 21, 2013. Accepted in final form October 15, 2013.

REFERENCES

1. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534–1539.
2. Atrial Fibrillation Investigators. 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.
3. The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69: 546–554.
4. American Academy of Neurology. Practice parameter: stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998;51:671–673. 722 *Neurology* 82 February 25, 2014
5. American Academy of Neurology. Clinical Practice Guideline Process Manual. St. Paul: The American Academy of Neurology; 2004.
6. American Academy of Neurology. Clinical Practice Guideline Process Manual. St. Paul: The American Academy of Neurology; 2011.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol* 2011;64:380–382.
8. Flint AC, Banki NM, Ren X, Rao VA, Go AS. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) registry. *Stroke* 2012;43:2788–2790.
9. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology* 2008;71:1696–1701.
10. Rizos T, Güntner J, Jenetzky E, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke* 2012;43:2689–2694.
11. Wallmann D, Tüller D, Wustmann K, et al. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy. *Stroke* 2007;38:2292–2294.
12. Schuchert A, Behrens G, Meinertz T. Impact of long-term ECG recording on the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients after an acute ischemic stroke. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1082–1084.
13. Vandenbroucke E, Thijs VN. Diagnostic and therapeutic impact of ambulatory electrocardiography in acute stroke. *Acta Neurol Belg* 2004;104:27–31.
14. Lazzaro MA, Krishnan K, Prabhakaran S. Detection of atrial fibrillation with concurrent Holter monitoring and continuous cardiac telemetry following ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:89–93.
15. Douen A, Pageau N, Medic S. Usefulness of cardiovascular investigations in stroke management: clinical relevance and economic implications. *Stroke* 2007;38:1956–1958.
16. Douen AG, Pageau N, Medic S. Serial electrocardiographic assessments significantly improve detection of atrial fibrillation 2.6-fold in patients with acute stroke. *Stroke* 2008;39:480–482.
17. Doliwa Sobocinski P, Anggårdh Rooth E, Frykman Kull V, von Arbin M, Wallén H, Rosenqvist M. Improved screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace* 2012;14:1112–1116.
18. Schaer BA, Zellweger MJ, Cron TA, Kaiser CA, Osswald S. Value of routine Holter monitoring for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemic

- events. *Stroke* 2004;35:e68–e70.
19. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647–1651.
 20. Barthélémy JC, Féasson-Gérard S, Garnier P, et al. Automatic cardiac event recorders reveal paroxysmal atrial fibrillation after unexplained strokes or transient ischemic attacks. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:194–199.
 21. Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology* 2010;74:1666–1670.
 22. Eljovich L, Josephson SA, Fung GL, Smith WS. Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18:185–189.
 23. Bhatt A, Majid A, Razak A, Kassab M, Hussain S, Safdar A. Predictors of occult paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic strokes detected by long-term noninvasive cardiac monitoring. *Stroke Res Treat* 2011;2011:172074.
 24. Miller DJ, Khan MA, Schultz LR, et al. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J Neurol Sci* 2013;324:57–61.
 25. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–1026.
 26. Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E, et al. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). *Am J Cardiol* 2010;105:411–416.
 27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
 28. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
 29. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
 30. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with Irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–1912.
 31. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A; for the NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1557–1566.
 32. Lechat P, Lardoux H, Mallet A, et al; FFAACS (Fluindione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontané) Investigators. Anticoagulant (fluindione)-aspirin combination in patients with high-risk atrial fibrillation: a randomized trial. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:245–252.
 33. Matías-Guñu J, Ferro JM, Álvarez-Sabín J, et al; TACIP Investigators. 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.
 34. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, et al; TAPIRSS investigators. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: a randomized stroke study. *Neurology* 2004;62:1073–1080.
 35. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.
 36. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–2078.
 37. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
 38. Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al. Lower versus standard intensity oral anticoagulant therapy (OAT) in elderly warfarin-experienced patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;103:442–449.
 39. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2599–2604.
 40. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:429–435.