

# 아스피린을 복용하던 급성 뇌경색 환자에서 생화학적인 아스피린저항성이 뇌경색의 중증도에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 신경과학교실<sup>a</sup>, 고려대학교 의과대학 신경과학교실<sup>b</sup>

김지훈<sup>a</sup> 김연수<sup>a</sup> 손성일<sup>a</sup> 조경희<sup>ab</sup>

## Biochemical Aspirin Resistance Affect on Stroke Severity in Acute Stroke Patients Who Had Taken Aspirin

Ji Hoon Kim, MD<sup>a</sup>, Youn Soo Kim, MD<sup>a</sup>, Sung-Il Sohn, MD<sup>a</sup>, Kyung-Hee Cho, MD, PhD<sup>a,b</sup>

Department of Neurology<sup>a</sup>, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Department of Neurology<sup>b</sup>, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** There are conflicting data in the literature regarding aspirin resistance. This study evaluated the effect of biochemical aspirin resistance on initial stroke severity in acute stroke patients who had taken aspirin.

**Methods:** We reviewed acute ischemic stroke patients who were already on aspirin. Biochemical aspirin resistance was defined as an aspirin reaction unit score of  $\geq 550$ , as evidenced by the VerifyNow-Aspirin assay, which was performed after 4 days of continuous aspirin medication. Initial stroke severity was evaluated using National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at day 4, which were dichotomized into mild (0-7) and severe ( $\geq 8$ ). Modified Rankin Scale scores were determined at 3 months. The Alberta Stroke Program Early CT Scores (ASPECTS) were assessed on initial diffusion-weighted imaging (DWI). We examined the relationships between biochemical aspirin resistance and initial stroke severity.

**Results:** Nine of 106 patients (8.5%) had biochemical aspirin resistance. The initial stroke severity was significantly associated with DWI-ASPECTS ( $p < 0.001$ ), initial C-reactive protein level ( $p = 0.005$ ), biochemical aspirin resistance ( $p = 0.009$ ), and stenosis or occlusion of the relevant artery ( $p = 0.029$ ). Multivariate analysis showed that biochemical aspirin resistance [odds ratio (OR), 15.24; 95% confidence interval (CI), 2.49-93.31;  $p = 0.003$ ] and initial C-reactive protein level (per 1 mg/dL; OR, 2.43; 95% CI, 1.47-4.00;  $p = 0.001$ ) were independently associated with initial stroke severity (NIHSS score  $\geq 8$ ). However, biochemical aspirin resistance was not associated with clinical outcome at 3 months ( $p = 0.366$ ).

**Conclusions:** Biochemical aspirin resistance was independently associated with initial stroke severity. This suggests that detection of biochemical aspirin resistance in acute ischemic stroke is useful when choosing the optimal treatment.

J Korean Neurol Assoc 29(4):303-308, 2011

**Key Words:** Aspirin, Resistance, Stroke, Prevention

## 서 론

아스피린은 심혈관 질환 발생의 일차 또는 이차 예방, 그리고 심근경색과 뇌경색의 급성기치료에 효과적인 약물이다.<sup>1,2</sup> 메타

분석에서는 장기간 아스피린을 복용할 경우 심혈관질환과 뇌혈관질환의 발생을 25% 정도 감소시킬 수 있는 것으로 보고했다.<sup>3</sup> 하지만 아스피린을 복용하는 환자 중 10-20% 정도는 5년 이내에 심혈관질환과 뇌혈관질환이 재발하는 것으로 알려져 있다.<sup>3,4</sup> 또한 허혈뇌졸중 환자의 30-40%는 이미 아스피린 같은 항혈소판제를 복용하고 있다고 한다.<sup>5</sup> 이와 같이 아스피린을 복용하던 중 허혈뇌졸중이나 관상동맥질환이 발생하는 경우를 임상적 아스피린저항성이라고 한다.

임상적 아스피린저항성의 중요한 원인 중 한 가지가 생화학적 아스피린저항성인데, 이는 혈소판응집검사에서 기대하였던

Received February 14, 2011 Revised June 8, 2011

Accepted June 8, 2011

\* Kyung-Hee Cho, MD, PhD

Department of Neurology, Korea University College of Medicine, 126-1

Anam-dong 5-ga, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea

Tel: +82-2-920-5510 Fax: +82-2-925-2472

E-mail: kh.cho.neuro@gmail.com

혈소판응집 효과를 나타내지 못한 경우를 말한다. 심혈관질환과 뇌혈관질환을 가진 환자에서 다양한 방법으로 아스피린저항성 결과가 보고되고 있고, 심혈관질환과 뇌혈관질환의 재발 환자 중 20-30%에서 생화학적 아스피린저항성을 가진 것으로 알려져 있다.<sup>1,6,7</sup> 또한 생화학적 아스피린저항성을 보이는 환자에서 아스피린 복용 중 뇌경색의 재발 역시 증가되었다고 한다.<sup>8,9</sup> 최근 생화학적 아스피린저항성은 심혈관질환 재발의 예측 인자로 언급되고 있지만,<sup>2,10,11</sup> 생화학적 아스피린저항성이 급성 뇌경색 환자에게 미치는 영향에 대한 연구는 미흡하다.

본 연구에서는 아스피린을 복용 중인 급성 뇌경색 환자에서 생화학적 아스피린저항성이 있을 경우 초기 뇌경색의 중증도가 더 심할 것이라는 가정에서 이들의 임상, 영상의학 특성을 조사해 보았다.

## 대상과 방법

### 1. 연구대상

2008년 5월부터 2010년 7월까지 본원 신경과에 증상발생 24시간 내에 입원한 급성 뇌경색 환자들을 대상으로 하였다. 확산강조영상(diffusion-weighted image, DWI)을 포함한 뇌자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 이용하여 급성 뇌경색으로 최종 진단하였고, 내원 직전까지 최소 1개월 이상 아스피린을 복용해 온 총 181명의 환자를 모집하였다. 이들을 대상으로 입원 중 생화학적 아스피린저항성 검사를 하였고, 이들의 임상 자료를 후향적으로 분석하였다. 내원하기 2주 이내에 다른 항혈소판제, 항응고제와 비스테로이드소염제를 함께 복용했던 55명은 분석에서 제외하였다. 또한 뇌경색의 원인 분류로 Trial of Org10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) 방법<sup>12</sup>에 따라 심인성 뇌경색으로 분류된 20명도 제외하였다. 모든 환자는 아스피린 복용 중 뇌경색이 발생하였기 때문에 동일하게 아스피린 100 mg과 글로피도그렐 75 mg을 병용 투여하였다.

### 2. 아스피린저항성 평가

생화학적 아스피린저항성 검사는 Rapid Platelet Function Assay-Aspirin (RPPA-ASA) system (VerifyNow<sup>R</sup> Aspirin Assay; Accumetrics Inc, San Diego, CA, USA)을 이용하여 입원 후 최소 3일 이상 아스피린 100 mg을 복용한 후 내원 4일째 시행하였다. 아스피린 복용 24시간 경과 후 정맥혈을 2 mL 채취한 후, 3.2% citrate가 처리된 진공튜브에 담았다. 실온에

서 30분-4시간 사이에 혈소판활성인자인 아라키돈산(arachidonic acid)이 포함되어 있는 카트리지에 결합하여 기계에 장착하면 카트리지 안에서 혈소판응집 반응이 일어나게 된다. 이에 따른 광투과도 변화를 측정하여 아스피린반응성단위(Aspirin Reaction Units, ARU)를 사용해 표기하였으며, ARU  $\geq$  550을 생화학적 아스피린저항성으로 정의하였다.<sup>13-15</sup>

### 3. 임상평가

뇌졸중 위험인자로 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 흡연, 과거 뇌졸중 병력 등에 대한 조사를 하였다. 환자의 초기 뇌경색 중증도와 예후평가를 위해서 내원 4일째 생화학적 아스피린저항성 검사를 시행할 당시의 NIH뇌졸중척도(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 점수와 3개월째 수정Rankin척도(modified Rankin Scale, mRS) 점수를 측정하였다. 초기 뇌경색 중증도는 내원 4일째 NIHSS 점수를 기준으로 NIHSS 0-7점의 정도 군과 NIHSS 8점 이상의 중증도 군의 두 군으로 분류하였다.<sup>16</sup> 예후평가에 있어서는 3개월째 mRS 점수가 0-2점인 경우를 예후가 좋은 군으로 3점 이상을 예후가 나쁜 군으로 정의했다. 혈액검사로써 초기 C반응단백(C-reactive protein, CRP)을 포함하여 헤모글로빈, 혈소판 수를 조사하였다. 뇌자기공명영상은 3.0-Tesla MRI를 이용하여 응급실 내원 6시간 이내에 촬영을 하였고, 본원의 급성 뇌경색 자기공명영상 촬영 지침에 따라 시행하였다. 뇌경색 병변에 해당하는 뇌혈관의 협착은 자기공명혈관조영(3D time-of-flight MR angiography, MRA)에서 신호 감소가 50% 이상일 때로 정의하였다. 중대뇌동맥 영역의 뇌경색 병변의 크기는 DWI에서 임상정보를 알지 못하는 뇌졸중 전문가가 Alberta Stroke Program Early CT Score (DWI-ASPECTS)를 측정했다.<sup>17,18</sup>

### 4. 통계 분석

먼저 생화학적 아스피린저항성을 보인 환자와 저항성을 보이지 않은 환자들의 기본 특성과 초기 뇌경색의 중증도, DWI-ASPECTS로 측정된 초기 뇌경색 병변의 크기, 뇌경색 병변과 상응하는 뇌혈관의 협착 또는 폐쇄, 초기 CRP 수치, 뇌경색의 원인분류, 3개월째 임상 예후 등을 비교하였다. 또한 생화학적 아스피린저항성의 임상적 의미를 파악하기 위해 아스피린저항성과 초기 뇌경색의 중증도의 관련성을 조사하였다. 이 분석 역시 위에 언급한 변수들을 포함하여 시행하였다.

단변량분석을 위해 Fisher's exact test, Student *t*-test, Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test를 변수의 특성에

따라 적절히 사용하였다. 다변량분석은 multiple logistic regression을 사용하였고, 단변량분석 결과 *p* 값이 0.1 미만인 변수들을 다변량분석에 포함시켰다. 교차비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 계산하였다. 모든 분석은 양측검정을 이용하였고, *p* 값이 0.05 미만일 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다. 통계 분석은 통계프로그램 PASW Statistics for Windows (version 18, IBM Inc)를 이용하였다.

## 결 과

총 106명의 환자가 분석에 포함되었고, 평균 나이는 68.6세 (표준편차=9.7), 여자는 45명(42.5%)이었다. 생화학적 아스피린저항성은 9명(8.5%)에서 나타났다. 뇌졸중 위험인자로 고혈압은 83명(78.3%), 당뇨병은 44명(41.5%)이 있었다. 27명(25.5%)이 흡연자였고, 37명(34.9%)에게 과거 뇌졸중 병력이 있었다. 뇌경색 원인분류로는 동맥경화성 뇌경색(large artery atherosclerosis)이 40명(37.7%), 열공 뇌경색 33명(31.1%), 그리고 원인불명(undetermined etiology) 24명(22.6%)으로 나타났다. 앞순환(anterior circulation) 뇌경색 환자는 75명(70.8%)으로, 내경동맥 영역 2명(1.9%), 중대뇌동맥 영역 69명

(65.1%), 전대뇌동맥 영역 2명(1.9%), 그 외 2명이었다. 후순환 뇌경색은 척추동맥 영역 4명(3.8%), 기저동맥 영역 18명(17.0%), 후대뇌동맥 영역 6명(5.7%)이었고, 환자 세명에서는 여러 영역에 동시에 뇌경색 병변이 있었다. 앞순환 뇌경색 중 전대뇌동맥 영역의 뇌경색(n=2)을 제외한 73명의 환자들에서 측정된 DWI-ASPECTS는 평균 7.8(표준편차=2.1)이었다. 뇌경색 병변에 해당하는 뇌혈관협착은 24명(22.6%), 폐쇄는 17명(16.0%)이 있었다. 기존에 아스피린을 복용했던 이유로는 고혈압, 당뇨병 같은 위험인자 치료와 함께 아스피린을 복용했던 경우가 52명(49.1%)으로 가장 많았으며, 29명(27.4%)은 과거 뇌졸중 병력이 있어 아스피린을 복용하고 있었다. 또한 과거 심근경색, 관상동맥스텐트시술, 협심증 등으로 심장내과에서 복용하고 있던 경우가 10명(9.4%)이었고, 8명(7.5%)의 환자들은 과거 뇌졸중 병력과 심혈관질환이 둘 다 있었고 심장내과에서 아스피린을 복용하고 있었다. 3명(2.8%)의 환자는 말초동맥질환으로 수술을 받은 후 아스피린을 복용하고 있었으며, 나머지 4명(3.8%)은 기타 다른 이유로 복용하고 있었다.

생화학적 아스피린저항성이 있는 군과 없는 군 간의 변수들을 비교했을 때, 양 군 간의 기본 특성에는 차이가 없었다. 생화학적 아스피린저항성이 있는 환자군에서 저항성 검사 당시 NIHSS 점수가 높았고(*p*=0.048), 뇌경색 병변에 해당하는 뇌혈

**Table 1.** Factors associated with biochemical aspirin resistance

	Aspirin resistance (n=9)	Aspirin response (n=97)	<i>p</i>
Age (yr)	72 (55-87)	71 (43-87)	0.751
Female	1 (11.1%)	44 (45.4%)	0.075
Hypertension	7 (77.8%)	76 (78.4%)	1.000
Diabetes	4 (44.4%)	40 (41.2%)	1.000
Current smoking	3 (33.3%)	24 (24.7%)	0.690
Previous stroke history	4 (44.4%)	33 (34.0%)	0.560
C-reactive protein (mg/dL)	0.12 (0.07-2.36)	0.15 (0.01-8.70)	0.829
Leukocyte (×1000/μL)	7.3±1.4	7.7±2.5	0.861
Hemoglobin (g/dL)	11.9±1.6	12.7±1.5	0.111
Platelet (×1000/μL)	246.8±93.0	246.0±76.9	0.472
NIHSS score at admission	4 (1-20)	3 (0-21)	0.048
NIHSS score at 4-day	4 (0-20)	1 (0-34)	0.014
Initial stroke severity (NIHSS score ≥8 at 4-day)	4 (44.4%)	8 (8.2%)	0.009
Stenosis or occlusion of relevant artery	6 (66.7%)	28 (28.9%)	0.029
DWI-ASPECTS	6.6±3.0 <sup>a</sup>	7.9±2.0 <sup>b</sup>	0.082
Stroke subtypes			0.055
Large artery atherosclerosis	5 (55.6%)	35 (36.1%)	
Small vessel occlusion	0 (0.0%)	33 (34.0%)	
Undetermined etiology	4 (44.4%)	20 (20.6%)	
Poor outcome	3 (33.3%)	17 (17.5%)	0.366

Values in cells are numbers (column %), mean±aSD, or median (range) as appropriate. NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale.

DWI; diffusion-weighted imaging, ASPECTS; Alberta Stroke Program Early CT Score.

<sup>a</sup>n=7. <sup>b</sup>n=66.

관의 협착 또는 폐쇄가 많았다( $p=0.029$ ). 초기 뇌경색 병변의 크기를 반영하는 DWI-ASPECTS는 생화학적 아스피린저항성이 있는 군에서 더 낮은 경향을 보였고( $p=0.082$ ) 열공성 뇌경색 환자 중에는 생화학적 아스피린저항성이 없었으나( $p=0.054$ ), 두 변수 모두 통계적 유의성은 없었다. 양 군 간의 3개월째 예후의 차이는 없었다( $p=0.366$ , Table 1). 생화학적 아스피린저항성을 보인 환자 9명 중 4명이 과거 뇌졸중 병력이 있어 아스피린을 복용하고 있었고, 2명은 과거 심근경색, 관상동맥 스텐트 시술, 협심증 등으로 심장내과에서 아스피린을 복용하고 있던 경우, 2명은 고혈압, 당뇨병 등의 위험인자에 대한 투약과 함께 아스피린을 복용했던 경우, 나머지 1명은 중추 현훈으로 진단받고 신경과에서 아스피린을 복용 중이었다. 아스피린 복용 이유와 아스피린저항성 유무와는 관련성이 없었다( $p=0.271$ )

초기 뇌경색 중증도는 생화학적 아스피린저항성( $p=0.012$ ), 초기 CRP ( $p=0.005$ ), 뇌경색 병변에 해당하는 뇌혈관의 협착 또는 폐쇄( $p=0.017$ ), 그리고 초기 DWI-ASPECTS ( $p<0.001$ )와 통계적으로 유의한 연관성을 보였다. 심한 초기 뇌경색 중증도를 보인 환자 12명 중에서 4명(33.3%)에서 생화학적 아스피린저항성을 보였고, 평균 수치는 511.6 ARU였다. 또한 해당하는 뇌혈관의 협착 또는 폐쇄가 있을수록, 초기 CRP가 높을수록, DWI-ASPECTS이 낮을수록 초기 뇌경색 중증도는 심했다(Table 2). 초기 뇌경색 중증도에 대한 다변량분석에 포함된 변수는 초기 CRP, 생화학적 아스피린저항성, 뇌혈관의 협착 또는 폐쇄, 그리고 나이, 성별을 포함하였고, 다음의 두 가지로 나누

어 시행해 보았다. 먼저 초기 DWI-ASPECTS는 모든 환자에서 측정할 수 없었기 때문에 이 변수를 제외하고 모든 환자를 대상으로 다변량분석을 시행한 결과, 생화학적 아스피린저항성(OR, 15.24; 95% CI, 2.49-93.31;  $p=0.003$ )과 초기 CRP (OR, 2.43; 95% CI, 1.47-4.00;  $p=0.001$ )의 두 변수만이 초기 뇌경색 중증도와 독립적인 연관성이 있었다(Table 3). 다음으로 표에는 언급하지 않았지만, 초기 DWI-ASPECTS를 측정환자 73명을 대상으로 다변량분석을 했을 때, 생화학적 아스피린저항성(OR, 15.52; 95% CI, 1.91-126.32;  $p=0.010$ ), 초기 CRP (OR, 2.12; 95% CI, 1.16-3.87;  $p=0.015$ )와 함께 DWI-ASPECTS (OR, 0.58; 95% CI, 0.34-0.97;  $p=0.037$ )도 초기 뇌경색 중증도와 연관된 독립적인 인자였다.

3개월째 임상 예후와 관련된 변수로는 심한 초기 뇌경색 중

**Table 3.** Predictors of initial stroke severity based on multiple logistic regression analysis

	Initial stroke severity (NIHSS $\geq$ 8)	
	OR (95% CI)	<i>p</i>
C-reactive protein (mg/dL)	2.43 (1.47-4.00)	0.001
Biochemical aspirin resistance	15.24 (2.49-93.31)	0.003
Stenosis or occlusion of relevant artery	2.51 (0.50-12.62)	0.263
Age	0.98 (0.90-1.06)	0.615
Female	0.70 (0.11-4.46)	0.707

Variables were selected for entry into the models based on the results of univariate analyses ( $p<0.1$ ). Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit tests showed  $\chi^2=9.68$  and  $p=0.21$ , demonstrating good model fitness. OR; odds ratio, CI; confidence interval, NIHSS; National Institutes of Health Stroke Scale.

**Table 2.** Factors associated with initial stroke severity (NIHSS at 4-day)

	NIHSS $\geq$ 8 (n=12)	NIHSS < 8 (n=94)	<i>p</i>
Age (yr)	68 (52-83)	71 (43-87)	0.546
Female	3 (25.0%)	42 (44.7%)	0.230
Hypertension	9 (75.0%)	74 (78.7%)	0.720
Diabetes	7 (58.3%)	37 (39.4%)	0.229
Current smoking	4 (33.3%)	23 (24.5%)	0.497
Previous stroke history	7 (58.3%)	30 (31.9%)	0.106
C-reactive protein (mg/dL)	1.90 (0.05-8.70)	0.14 (0.01-5.13)	0.005
Biochemical aspirin resistance (ARU)	511.6 $\pm$ 83.3	453.3 $\pm$ 54.7	0.012
Biochemical aspirin resistance (categorical)	4 (33.3%)	5 (5.3%)	0.009
Stenosis or occlusion of relevant artery	8 (66.7%)	26 (27.7%)	0.017
DWI-ASPECTS	5.2 $\pm$ 3.5 <sup>a</sup>	8.2 $\pm$ 1.4 <sup>b</sup>	<0.001
Stroke subtypes			0.131
Large artery atherosclerosis	7 (58.3%)	33 (35.1%)	
Small vessel occlusion	1 (8.3%)	32 (34.0%)	
Undetermined etiology	4 (33.3%)	20 (21.3%)	

Values in cells are numbers (column %), mean $\pm$ SD, or median (range) as appropriate.

NIHSS; National Institutes of Health Stroke Scale, DWI; diffusion-weighted imaging, ASPECTS; Alberta Stroke Program Early CT Score.

<sup>a</sup>n=11. <sup>b</sup>n=62.

중도( $p < 0.001$ ), 과거 뇌졸중 병력( $p = 0.002$ ), 그리고 초기 DWI-ASPECTS ( $p = 0.030$ )였다. 3개월째 나쁜 예후를 보인 환자군에서 초기 NIHSS 점수가 높았고, 과거 뇌경색 병력이 있는 환자가 많았다. 초기 뇌경색 중증도와 독립적인 연관성을 보였던 초기 CRP와 생화학적 아스피린저항성은 3개월째 임상적 예후와는 연관성이 없었다.

## 고 찰

생화학적 아스피린저항성은 약 8.2-37%의 빈도로 다양하게 보고되고 있는데,<sup>19,20</sup> 본 연구에서 사용된 VerifyNow Aspirin Assay의 진단기준인 ARU > 550에 따르면, 12-27%에서 아스피린에 내성이 있다고 한다.<sup>21</sup> 국내에서 뇌졸중 환자를 대상으로 VerifyNow Aspirin Assay를 이용한 연구에서 생화학적 아스피린저항성의 빈도가 8.6%로 본 연구와 유사하였다.<sup>14</sup> 본 연구에서 기존에 아스피린을 복용하던 환자에서 뇌경색이 발생한 경우 생화학적 아스피린저항성은 총 106명 중 9명(8.5%)에서 있었다. 본 연구에서 생화학적 아스피린저항성 유무와 임상 특성을 비교해 본 결과, 성별, 연령, 뇌경색의 위험 인자는 양 군간의 차이를 보이지 않았는데, 이는 기존 연구결과와 비슷하였다.<sup>19,22</sup>

본 연구에서는 초기 뇌경색 중증도와 생화학적 아스피린저항성 사이에 독립적인 연관성이 있었다. 생화학적 아스피린저항성을 보인 환자군에서 통계적으로 유의하게 내원 4일째 측정된 NIHSS 점수가 높았다. 기존의 한 연구에서도 아스피린저항성과 초기 NIHSS 점수와 연관된 경향성을 보고한 바 있었다.<sup>22</sup> 클로피도그렐의 저항성에 대한 연구에서도 저항성이 있는 군에서 내원 당시 NIHSS 점수가 높았다.<sup>23</sup> 아스피린을 복용하던 중 흉통을 주소로 내원한 환자를 대상으로 아스피린저항성의 임상적 의의를 조사한 연구에서는 생화학적 아스피린저항성이 있는 환자군이 관상동맥질환 중증도가 더 심했고, 특히 심장에 대한 혈액검사 중 생화학적 표지자의 증가 정도는 독립적인 연관성을 보였다.<sup>24</sup> 따라서 기존 보고를 종합하여 볼 때 본 연구의 결과는, 생화학적 아스피린저항성을 가진 군은 아스피린을 복용해도 뇌혈관 질환이나 심혈관 질환이 중증으로 발생한다고 해석할 수 있다.

본 연구에서는 생화학적 아스피린저항성을 보인 환자 9명 중에서 동맥경화성 뇌경색이 5명으로 가장 많았고, 원인이 두 가지 이상이거나 원인을 찾을 수 없는 경우가 4명이었다. 또한 아스피린저항성을 보인 환자 중 열공 뇌경색은 한 명도 없었는데, 이는 아스피린저항성이 열공 뇌경색에서 더 흔하다고 보고했던 기존의 연구와 상반된 결과이다. 하지만 기존 연구에서는

대상환자가 45명으로 적었고 뇌경색 분류를 Oxfordshire Community Project 분류법을 사용하였는데 이는 뇌졸중 증상을 중심으로 한 분류이므로 동맥경화성 뇌경색이지만 열공 뇌경색과 비슷한 증상으로 나타난 경우에 본 연구와 다르게 분류하였을 것이다.<sup>22,25</sup> 본 연구에서도 뇌혈관협착과 연관된 뇌경색이지만 열공후흉근을 보인 경우가 40명 중 13명(32.5%)이 있었다.

아스피린을 불규칙하게 복용하는 것이 아스피린 치료 실패의 중요한 원인이 될 수 있다. 급성 뇌경색 환자가 입원 당시 아스피린 복용 여부는 환자 또는 보호자의 병력청취에 전적으로 의존하기 때문에, 복용 시기와 약물순응도에 대한 정보가 정확하지 않을 수 있다. 본 연구는 모든 환자에서 동일하게 입원 시 아스피린과 클로피도그렐을 동시에 복용하게 하고 입원 4일째 생화학적 아스피린저항성 검사를 하였다. 기존에 아스피린을 복용해 왔던 환자를 대상으로 하였지만, 입원 이후 최소 3일 이상 아스피린 100 mg을 복용하도록 한 이후 아스피린저항성 검사를 시행함으로써, 아스피린을 잘 복용하지 않아서 발생한 뇌경색과 생화학적 아스피린저항성과 관련된 뇌경색을 구별하려고 노력하였다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 생화학적 아스피린저항성 검사방법이다. 본 연구에서는 VerifyNow Aspirin Assay를 사용하여 생화학적 아스피린저항성 여부를 판단하였으나, 이 검사 방법이 다른 검사에 비해 더 우수하지에 대해 아직 알려진 바가 없다. 또한 허혈뇌졸중 환자에서 항혈소판제의 효과를 검사하는 지침도 아직 정립된 바가 없다. 이러한 이유로 생화학적 아스피린저항성 검사가 일반적으로 권고되지는 않는다.<sup>26</sup> 하지만 본 연구결과를 감안한다면 적어도 기존에 아스피린을 복용하던 중 뇌경색이 발생한 환자에서는 생화학적 아스피린저항성 검사를 해 보는 것이 향후 약물선택과 용량결정에 도움이 될 것으로 기대한다. 두 번째 제한점으로는 내원 후 4일째 생화학적 아스피린저항성 검사를 할 때까지 3일 동안 클로피도그렐 75 mg을 병용한 점이다. 본 연구의 대상환자가 기존에 아스피린을 복용하던 중 뇌경색이 발생하였기 때문에 4일째 아스피린저항성 검사를 시행할 때까지 아스피린에 클로피도그렐을 추가하는 것을 원칙으로 했다. 클로피도그렐을 병용함으로써 생화학적 아스피린저항성 검사 결과에 영향을 줄 것이 예상되었으나, 급성 뇌경색 초기의 임상상황에서 저항성 검사를 위해 아스피린 단독치료를 지속할 수 없었다. 따라서 모두 동일한 프로토콜 하에 3일간 두 약제를 병용한 후 저항성 검사와 NIHSS 점수를 평가하여 분석하였다. 세 번째로 환자들이 기존에 아스피린을 복용하고 있던 이유가 과거 뇌졸중 병력 이외에도 다양하여 대상 환자군이 균질하지 않다는 점이다. 아스피린 복용 이유에 대해 아스피

린저항성이 있는 군과 없는 군 간에 통계적 차이는 없었고, 또한 실제 진료 환경에서는 어떤 이유에서든지 아스피린을 복용하는 환자가 많다는 사실을 고려한다면, 본 연구 결과 역시 임상적으로 유용하다고 생각한다. 네 번째로 본 연구는 후향적 연구이므로 아스피린을 복용하는 환자에서 생화학적 아스피린저항성과 초기 뇌경색의 중증도 간에 인과 관계가 성립한다고 할 수 없고, 또한 생화학적 아스피린저항성과 뇌졸중 발생 빈도와 의 관계도 알 수 없었다. 향후 전향 연구를 통해 생화학적 아스피린저항성과 뇌졸중 발생빈도 및 중증도와의 관계를 알아 볼 필요가 있을 것이다.

결론적으로, 아스피린을 복용하던 중 발생한 급성 뇌경색 환자에서 생화학적 아스피린저항성은 초기 뇌경색의 중증도와 독립적인 연관성이 있었다. 그러므로 아스피린을 복용하는 환자에서 생화학적 아스피린저항성 검사를 통해 향후 적절한 투약 방침을 결정하고 환자를 교육하는 데 도움이 될 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-235.
- Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650-1655.
- 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.
- Howard PA. Aspirin resistance. *Ann Pharmacother* 2002;36:1620-1624.
- Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998;279:1265-1272.
- Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, Jovanovic BD, Ushiwata I, Teruya J. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:175-178.
- Helgason CM, Tortorice KL, Winkler SR, Penney DW, Schuler JJ, McClelland TJ, et al. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke* 1993;24:345-350.
- Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993;71:397-403.
- Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol* 2003;250:63-66.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961-965.
- Mirkhel A, Peyster E, Sundeen J, Greene L, Michelson AD, Hasan A, et al. Frequency of aspirin resistance in a community hospital. *Am J Cardiol* 2006;98:577-579.
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
- Berrouschot J, Schwetlick B, von Twickel G, Fischer C, Uhlemann H, Siegemund T, et al. Aspirin resistance in secondary stroke prevention. *Acta Neurol Scand* 2006;113:31-35.
- Kim TH, Shin HE, Kim JG, Oh GS, Lee BR, Chun JU, et al. Prevalence of aspirin resistance and association factors in patients with ischemic stroke using the rapid platelet function assay - Preliminary study. *Korean J Stroke* 2006;8:80-85.
- Lee JH, Cha JK, Lee SJ, Ha SW, Kwon SU. Addition of cilostazol reduces biological aspirin resistance in aspirin users with ischaemic stroke: a double-blind randomized clinical trial. *Eur J Neurol* 2010;17:434-442.
- Davalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar JM, et al. The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-2192.
- Singer OC, Kurre W, Humpich MC, Lorenz MW, Kastrup A, Liebeskind DS, et al. Risk assessment of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis using DWI-ASPECTS. *Stroke* 2009;40:2743-2748.
- Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000;355:1670-1674.
- Seok JI, Joo IS, Yoon JH, Choi YJ, Lee PH, Huh K, et al. Can aspirin resistance be clinically predicted in stroke patients? *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:110-116.
- Varanasi JS, Steinhilb SR. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:e144-145.
- Bang OY. Aspirin and clopidogrel resistance in stroke patients. *Korean J Stroke* 2009;11:1-9.
- Englyst NA, Horsfield G, Kwan J, Byrne CD. Aspirin resistance is more common in lacunar strokes than embolic strokes and is related to stroke severity. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28:1196-1203.
- Jeon SM, Cha JK, Kim SH, Kim JW. Clopidogrel resistance in acute ischemic stroke. *J Korean Neurol Assoc* 2006;24:318-322.
- Aydinalp A, Atar I, Gulmez O, Atar A, Acikel S, Bozbas H, et al. The clinical significance of aspirin resistance in patients with chest pain. *Clin Cardiol* 2010;33:E1-7.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *BMJ* 2004;328:477-479.