

고혈압의 합병증-뇌혈관 질환

-자료제공-

고려의대 구로병원 신경과

김지현 교수

1. 뇌졸중의 정의 및 역학

뇌혈관의 병적인 변화에 의해 초래되는 뇌의 이상을 뇌혈관질환(cerebrovascular disease)이라고 합니다. 병적인 변화에는 색전증(embolism)이나 혈전증(thrombosis)에 의해 혈관내강의 폐색, 혈관의 파열 등이 포함됩니다. 이러한 뇌혈관질환에 의해 발생하는 갑작스런 국소적인 신경학적 결손을 뇌졸중(stroke)이라고 합니다. 통계청 발표에 의하면 뇌졸중에 의한 사망은 인구 10만 명당 77.2명으로 2002년 1년간 3만 7천명이었고, 이는 전체 사망 원인 중 15%에 해당하는 수치로 암에 이어 두 번째로 흔한 사망 원인입니다. 우리나라에 정확한 뇌졸중의 발생률에 대한 자료는 아직 없으나 미국과 비슷하다고 가정하면 2002년 현재 연간 뇌졸중 발생 수는 8만 2천명 일 것으로 예상되며, 인구의 고령화로 인해 2030년에는 22만 5천명으로 현재의 3배에 가까운 증가가 있을 것으로 추정됩니다. 중요한 뇌졸중의 위험인자들로는 고혈압, 당뇨, 비만, 고지혈증, 흡연, 심장질환 등이 있고 이 중 고혈압은 전체 뇌졸중 환자의 70%에서 동반될 정도로 가장 중요한 원인이라고 할 수 있습니다. 우리나라에서는 1980년대 이전까지는 출혈성 뇌졸중이 더 많았으나 점차 허혈성 뇌졸중의 비율이 증가하여 현재는 전체 뇌졸중의 약 70% 정도를 차지하고 있습니다.

2. 뇌졸중의 병태생리 및 분류

뇌졸중은 크게 출혈성 뇌졸중(hemorrhagic stroke), 허혈성 뇌졸중 (ischemic stroke), 그리고 일과성 허혈발작(transient ischemic attack)으로 분류할 수 있습니다.

1) 출혈성 뇌졸중(hemorrhagic stroke)

출혈성 뇌졸중은 다른 말로 뇌출혈이라고도 불리며 출혈이 생기는 위치에 따라 뇌실질내 출혈(intracerebral hemorrhage), 지주막하 출혈(subarachnoid hemorrhage), 그리고 뇌실내출혈(intraventricular hemorrhage)로 나눌 수 있습니다. 원인에 따라 분류하면 가장 흔한 것이 고혈압성 뇌출혈이고 그 외에 뇌동맥류 혹은 동정맥기형에 따른 뇌출혈, 출혈성 질환에 의한 출혈, 항응고제 부작용으로 인한 출혈 등이 있습니다. 가장 대표적인 고혈압성 뇌실질내 출혈(hypertensive intracerebral hemorrhage)의 경우, 연구에 따른 차이는 있으나 전체 뇌출혈의 72-81%를 차지합니다. 호발부위로는 기저핵(basal ganglia), 시상(thalamus), 다리뇌(pons), 소뇌(cerebellum) 등이 있습니다. 지주막하 출혈은 주로 뇌동맥류의 파열이 원인이며 뇌동맥류가 호발하는 부위는 윌리스환(Willie's circle)과 그 주된 분지이며 혈관의 중간벽(media)과 외벽(elastica)의 발달상의 결손이 원인으로 생각되고 있습니다. 뇌실내 출혈은 뇌실질내 출혈이 동반되지 않는 일차성과 동반되는 이차성으로 분류할 수 있으며, 그 원인은 뇌실질내 출혈과 크게 다르지 않습니다.

2) 허혈성 뇌졸중 (ischemic stroke)

허혈성 뇌졸중에 의한 뇌손상을 뇌경색(cerebral infarction)이라고 합니다. 허혈성 뇌졸중은 그 병인에 따라 대혈관질환(large vessel disease), 소혈관질환(small vessel disease), 심인성 색전

뇌경색증(cardiogenic embolic infarction), 정맥성 뇌경색(venous infarction), 혈관염(vasculitis)에 의한 뇌경색, 혈관박리(dissection) 등으로 분류할 수 있습니다. 이 중에서 대혈관질환은 주로 대혈관의 죽상경화증(atherosclerosis)과 혈전증(thrombosis)으로 발생합니다. 대혈관질환이 뇌경색을 일으키는 기전으로는 제자리 죽상경화증(in situ atherothrombosis), 혈관 대 혈관 색전증(artery to artery embolism), 혈류역학 혹은 저혈류 뇌경색증(hemodynamic infarction), 경계구역경색(borderzone infarction) 등이 있습니다.

3) 일과성 허혈발작(transient ischemic attack)

허혈성 뇌졸중의 증상이 24 시간 이내에 완전히 사라지는 경우를 일과성 허혈발작(transient ischemic attack, TIA)이라고 하며, 심하게 좁아진 뇌혈관으로 피가 흐르지 못하다가 다시 흐르거나 뇌혈관이 혈전에 의해 막혔다가 다시 뚫리는 상태에서 발생할 수 있습니다. 이는 뇌에 심각한 손상을 초래하지 않는다고 생각되어 만들어진 개념이나 최근 개발된 영상기술, 예컨대 확산강조자기공명영상(diffusion-weighted MRI)으로 조사해보면 일과성 허혈발작의 많은 경우에서 실질적인 뇌손상을 동반하는 것으로 밝혀졌습니다.

3. 뇌졸중의 증세

뇌졸중의 증세는 폐색 혹은 파열된 뇌혈관이 지배하는 뇌영역의 기능 상실에 따르므로 뇌경색 혹은 뇌출혈의 위치 및 병변의 크기에 따라 매우 다양합니다. 이 외에 뇌혈관의 결순환(collateral circulation) 여부, 기존의 뇌손상 여부, 환자의 전신적 상태 등에 의해 증세의 경중과 예후가 결정됩니다. 뇌경색의 경우 세포독성부종(cytotoxic edema)과 혈관성부종(vasogenic edema)을 일으키며, 뇌경색의 크기가 큰 경우 뇌압 상승, 뇌이탈(herniation)을 초래할 수 있습니다. 뇌이탈은 뇌간을 압박하며 동안 신경 마비, 혼수, 사지 마비 등의 증세를 일으킵니다. 병변 주변의 부종의 발생은 뇌경색 혹은 뇌출혈 후 3-5 일 정도에 가장 심하며 이때 증세가 너무 심하거나 치료가 적절하지 못하면 환자가 사망할 수도 있습니다. 뇌졸중의 흔한 증세로는 편측마비(hemiparesis), 사지마비(quadriparesis), 감각저하(hypesthesia), 구음장애(dysarthria), 언어장애 혹은 실어증(aphasia), 시야결손(visual field defect), 어지럼증(dizziness, vertigo), 그리고 조화운동불능(ataxia) 등이 있습니다. 일반적으로 뇌졸중의 증세는 앞순환계(anterior circulation) 혹은 후순환계(posterior circulation)에 따라 증세가 다르며 또한 좌측 혹은 우측이냐에 따라 증세가 달리 나타나게 됩니다.

4. 뇌졸중의 진단

뇌졸중은 기본적으로 병력과 진찰소견으로 진단하지만 병변의 위치와 뇌혈관 상태를 정확히 알기 위해서 여러 영상 장비들을 통해 진단하게 됩니다.

1) 뇌의 병변을 파악하는 검사

(1) 전산화단층촬영(computed tomography, CT) CT는 안전하고 빠르게 검사할 수 있으며 뇌경색과 뇌출혈을 쉽게 구분해 주므로, 임상적으로 뇌졸중이 의심되면 즉시 시행합니다. 영상에서 뇌경색 부위는 검게 보이며, 뇌출혈 부위는 희게 보입니다. 그러나 뇌경색 발생 후 24-48 시간 내에는 CT에서 경색부위가 잘 보이지 않으므로 진단에 주의해야 합니다. 또한 CT에서는 작은 뇌경색 또는 뇌간에 발생한 뇌경색은 명확히 보이지 않는 경우가 많으므로 이럴 경우 반드시 MRI로 확인해야 합니다.

(2) 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)

MRI는 해상도가 뛰어나므로 CT에서 보이지 않는 작은 뇌경색이나 뇌간에 발생한 뇌경색을 찾는데 매우 유용합니다. 그리고 CT보다 더 일찍 뇌경색 부위가 나타납니다. 그러나 검사

시간이 길고 의식이 저하된 환자나 호흡이 불안정한 환자는 시행하기 어렵습니다. 그리고 CT 보다 가격이 비싸다는 단점이 있습니다. 최근에는 확산강조영상(diffusion-weighted image)과 관류강조영상(perfusion-weighted image) 등의 새로운 MRI 기법이 널리 보급되었고 이는 기존 MRI 에 비해 훨씬 일찍 뇌경색을 발견하고 뇌경색 부위뿐만 아니라 그 주변의 혈류 상태도 파악할 수 있어 뇌경색의 빠른 진단과 치료에 매우 유용합니다.

2) 뇌혈관 혹은 혈류 검사

(1) 뇌혈관조영술(transfemoral cerebral angiography, TFCA)

뇌혈관의 상태를 파악하는데 가장 정확한 검사입니다. 대체로 안전한 검사이나 침습적인 점이 결정입니다. 혈관상태를 정확히 알아야만 치료가 결정되는 경우나 지주막하출혈, 동정맥기형 같은 뇌혈관의 기형을 알고자 할때는 필수적인 검사입니다.

(2) 자기공명혈관조영술(MR angiogram, MRA)

MRI 로 혈관 상태를 파악하는 검사로 MRI 를 찍으면서 동시에 촬영할 수 있어 편리합니다. 그러나 뇌혈관 상태를 전반적으로 파악하고 작은 혈관의 협착 또는 폐색 여부를 파악하는 데는 TFCA 보다 부족함이 있습니다.

(3) 초음파

경동맥초음파(carotid duplex ultrasonography)는 경동맥의 좁아진 정도와 경동맥으로 흐르는 혈류의 상태를 파악하는 데 이용됩니다.

경두개도플러(transcranial doppler)는 머리 안의 혈관의 혈류의 속도, 방향 등을 측정함으로써 이들 혈관의 상태를 파악할 수 있습니다.

5. 뇌졸중의 내과적 치료

1) 급성 허혈성 뇌졸중의 치료

급성 뇌경색의 치료에는 혈전용해제 치료, 항혈전 치료, 신경세포 보호의 3 가지가 있습니다.

(1) 혈전용해제 치료

혈전용해치료의 의의는 허혈경계부위(ischemic penumbra)의 존재에 근거합니다. 뇌혈관이 막혀 발생하는 허혈성 뇌조직 영역의 중심부(ischemic core)에서는 허혈에 취약한 신경세포는 수분내로 죽게 되지만, 교세포 또는 혈관내피세포는 1 시간 내에 뇌혈류가 재개통되면 살아 날 수 있습니다. 반면에 허혈중심부 주변의 뇌세포들은 초기에는 전기적으로 기능은 정지되어 있으나 어느 정도의 혈류나 세포 대사는 남아 있어서 적절한 시기에 혈류가 재개통되면 회복될 가능성이 존재하는데, 이렇게 개념적으로 회복 가능성이 있는 허혈중심부의 주변부위를 허혈경계부위라고 합니다. 혈류재개에 의해 허혈에 빠졌던 뇌조직의 회복을 기대할 수 있는 therapeutic time window 는 인간에서는 3-6 시간 이내로 알려져 있습니다. 따라서 뇌경색 발생 후 3-6 시간 내에 혈류를 재개통 시키는 치료가 중요한데, 여기에 사용되는 혈전용해제로는 streptokinase, urokinase, tissue-plasminogen activator(t-PA) 등이 있고 치료의 종류로는 정맥내 혈관용해치료와 뇌동맥내 혈관용해치료로 나눌 수 있습니다. 일반적으로 막힌 혈관의 재개통률은 동맥내 주입시는 35.9-83%이고, 정맥내 주입시는 34-50%입니다. 그러나 이러한 혈전용해제를 사용했을 경우에 뇌출혈이나 재관류손상(reperfusion injury) 등의 심각한 부작용의 가능성이 있으므로 환자 선택 시 여러 가지 사항을 잘 고려하여 치료를 해야 합니다.

(2) 항혈전치료

항혈소판제나 항응고제를 포함하는 항혈전 치료제는 뇌졸중의 장기적 예방에는 그 효과가 확립된데 반해 급성 뇌경색에서는 아직 효과가 증명되지 않았습니다. 그러나 동맥내 혈전의 파급 방지, 색전의 재발 방지 및 결순환의 유지 등의 이유와 심부정맥혈전증과 폐색전증 같은

합병증의 예방이 급성기 치료에서의 항혈전제 사용의 근거가 될 수 있습니다. 대표적으로 정맥주사로 사용되는 heparin 과 경구로 복용하는 warfarin 이 있습니다. 최근에는 출혈성 부작용이 적은 low molecular weight heparin(LMWH) 등도 개발되어 사용되고 있습니다.

(3) 신경세포보호제(neuroprotective agents)

뇌혈류의 차단에 의한 산소와 포도당의 중단은 ATP 의 고갈을 초래하며, 이후 신경세포가 손상되는데 그 기전으로 glutamate 와 그 수용체의 지속적인 흥분에 의한 과도한 칼슘의 유입, 유리산소기, 염증에 의한 손상, 세포자멸사(apoptosis) 등의 가설이 주장되고 있습니다. 신경세포보호제도 그 각각의 기전에 대응하여 칼슘통로 길항제인 nimodipine, flunarizine, glutamate 길항제인 MK-801, dextraphan, 자유 유리기 제거제인 tirilazad 등이 동물실험에서는 그 효과가 인정되었습니다. 그러나 현재까지 인간에서는 임상효과가 인정된 약이 없으나 앞으로 발전이 기대됩니다.

2) 급성기 뇌졸중의 일반적 치료

뇌졸중 증상이 고정된 환자에서는 사망률과 유병률을 줄이기 위해 활력징후에 세심한 주의를 기울여야 합니다. 뇌졸중 환자의 혈압치료는 가장 중요합니다. 정상 뇌혈관의 자동조절능력으로 인해 70-150 mmHg 사이의 대뇌관류압 범위에서는 뇌혈류의 변화가 없지만, 손상된 뇌에서는 자동조절능력이 소실되어 평균 동맥혈압에 따라 뇌혈류가 변합니다. 특히 비가역적 허혈 손상을 받은 조직 주변부는 혈류량의 역치가 아직 구조적 이상까지는 초래하지 않아 재관류 여부에 따라 회복될 수 있는 허혈경계부위를 포함하고 있으므로 급성기의 혈압 변화는 뇌졸중의 예후에 중요한 영향을 미칩니다. 따라서 급성 뇌경색 환자에서는 혈압을 조심스럽게 낮추어야 합니다. 대부분의 허혈성 뇌졸중 환자에서 수축기 혈압이 220 mmHg 를 넘거나 확장기 혈압이 120 mmHg 를 넘지 않으면 약제를 사용하여 혈압을 낮추지 않습니다. 그러나 흉부대동맥에 박리성 동맥류가 있는 환자, 가속성 고혈압으로 심장 및 신장의 손상 위험이 있는 환자, 혈전용해술을 시행 받은 환자, 급성 뇌출혈 환자에서는 예외적으로 주사제를 사용하여 혈압을 낮추어야 합니다. 주로 쓰이는 약제는 labetalol 이나 nitroprusside 입니다.

급성 허혈성 뇌졸중에서 혈액용적이 감소되는 환자가 있지만 혈액용적을 증가시키거나 혈액을 희석시키는 치료는 아직 효과가 확인되지 않았습니다. 뇌허혈의 실험적 연구에서 뇌온도는 예후를 결정짓는 중요한 요인입니다. 저체온은 뇌경색의 크기를 줄이나 고체온은 손상부위를 늘립니다. 뇌졸중 환자의 1/3 정도에서 발병 전 감염질환이 있고, 뇌졸중의 후유증으로 흡인성 폐렴, 요로 감염 같은 감염증이 동반될 수 있으므로 발열은 주의 깊게 발견하여 되도록 빨리 치료하여야 합니다.

세포산소화도 뇌졸중 치료에 매우 중요합니다. 저산소증은 혐기성 대사를 초래하여 신경세포막 간의 이온차를 유지하기 위한 에너지가 소모될 뿐만 아니라 젖산과 수소이온이 증가하여 세포가 손상됩니다. 뇌졸중 환자에서 저산소증의 흔한 원인인 폐렴, 폐색전, 심부전, 폐쇄성 무호흡증 등을 들 수 있으며 이는 반드시 교정되어야 합니다.

3) 뇌출혈의 내과적 치료

뇌출혈의 내과적 치료는 신속한 혈종 제거 수술이 필요한 환자를 진단하는 능력과, 수술이 필요하지 않는 환자들에서 혈종의 크기 증가를 최소화하며, 뇌출혈을 악화시킬 수 있는 부작용을 줄이는 것입니다. 일반적인 치료는 뇌경색과 다르지 않으나 뇌출혈 후 평균 동맥압을 130 mmHg 이하로 유지해야 합니다. 다만 20%이상의 평균 동맥압 감소나 84 mmHg 이하로의 감소는 피해야 합니다. 재출혈은 대부분 발생 6 시간 이내에 생기며, 간질환으로 인한 응고 이상, 고혈당, 200 mmHg 를 넘는 수축기 고혈압, 그리고 혈종의 형태가 불규칙하고 클수록 잘 발생합니다.

뇌출혈에 의한 두개강내압 증가는 혈종의 부피와 동반되는 부종으로 인해 초기에 나타나며, 뇌실질내출혈이나 뇌척수액 순환을 압박하여 혈종이 있으면 수두증을 초래하여 급격한 신경학적 악화를 보일 수 있습니다. 확인된 수두증의 경우 뇌실복강단락술이 일차 치료이며, 보조적으로 만니톨 같은 약을 사용하기도 합니다. 항응고제인 warfarin 을 사용하는 환자에서 발생한 뇌출혈의 경우에 혈종의 크기에 따라 예후가 달라지므로 비타민 K 를 사용할 수 있습니다.

6. 뇌졸중의 예방

1) 뇌졸중의 이차적 예방을 위한 항혈소판제

손상된 혈관벽에서 활성화된 혈소판은 동맥의 빠른 혈류 조건 아래 혈전(thrombus)의 생성을 유발하는데, 이는 혈소판 자체의 응집뿐만 아니라 직접 thrombin 의 형성을 촉진함으로써 일어납니다. 이렇게 형성된 혈전은 많은 혈소판과 fibrin 으로 구성되는 white clot 으로 동맥경화성 죽상반을 형성하여 작은 혈관을 막거나 혹은 동맥간 색전증의 원인이 됩니다. 따라서 뇌경색 발생의 인과 관계로서 혈소판의 활성화를 생각하면 혈소판에 의한 초기 지혈과정을 감소시키거나 막는 약물의 투여는 뇌졸중 위험인자의 조절과 함께 뇌졸중의 이차 예방이 중요한 위치를 차지합니다.

대부분의 뇌졸중의 이차예방을 목적으로 투여하는 여러 항혈전제에 관한 연구에서 대략 15-20%의 위험도 감소를 보고하였는데 이는 심장질환에서의 이차예방 효과에 비해 부족한 편입니다.

현재 뇌졸중의 이차예방에 많이 쓰이는 항혈소판제제로는 aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, triflusal 등이 있습니다. aspirin 은 가장 많이 연구되어 있으며, 대표적인 작용은 혈소판에서는 혈소판 응집 및 혈관을 수축시키는 물질인 thromboxane A₂ 의 생성을 억제하여 그 효과를 나타냅니다. Dipyridamole 은 cAMP 를 분해하는 혈소판의 phosphodiesterase 를 억제하여 결과적으로 cAMP 의 농도가 증가하여 혈소판 응집을 억제합니다. Ticlopidine 과 clopidogrel 은 ADP 가 혈소판 수용체에 결합하는 것을 막고 혈소판의 활성화와 막단백질인 G-protein 을 억제하여 항혈소판 효과를 나타냅니다. Clopidogrel 은 뇌졸중 이차예방 연구에 의하면 aspirin 보다 예방효과가 약간 더 좋은 것으로 나타나서 최근에 많이 사용되어지고 있습니다.

혈소판 활성화에 중요한 막수용체 복합체 중 하나인 glycoprotein IIb/IIIa 를 막는 단클론 항체인 abciximab 은 혈소판의 응집은 막지만, 혈관벽 부착은 막지 않으므로 이론상 지혈과정은 손상시키지 않은 채 항혈전 효과를 보입니다. 그러나 아직 뇌졸중 환자를 대상으로 한 대규모 연구가 없으므로 뇌졸중 이차예방에 안전하게 사용할 수는 없습니다.

2) 동맥질환으로 인한 허혈성 뇌졸중과 일과성 뇌허혈의 장기적 치료

허혈성 뇌졸중과 일과성 뇌허혈의 약 50%는 중간크기 이상의 동맥의 동맥경화와 그에 따른 죽상반의 형성, 혈전의 생성과 동맥간 색전증의 결과입니다. 한번 허혈성 뇌졸중이 있으면 첫 1년 동안 이차 뇌졸중의 위험률은 10%정도이며, 이후 매년 5%정도로 알려져 있으나, 일과성 뇌허혈이 있는 후 초기 재발률은 더 높아서 첫 2일 동안 5%, 3개월 동안은 10%정도의 환자가 뇌졸중을 겪게 되는 것으로 보고되었습니다. 특히, 심한 두개의 동맥질환이 있는 경우에 재발률은 급격히 높아지는 것으로 알려져 있습니다.

현재로서는 동맥질환이 원인인 허혈성 뇌졸중의 이차예방을 위한 일차 선택제로서 aspirin 75-150 mg 이 장기간의 유지 요법으로 적합하며, 부작용이나 약물내성의 문제가 있을 때 이차선택제로서 다른 항혈소판제를 고려하는 것이 바람직합니다.

수축기와 이완기 혈압을 낮추는 것이 심혈관계 질환의 일차예방에 효과적일 뿐만 아니라 이차예방에도 효과적이라는 사실이 여러 연구에서 알려져 있습니다. 콜레스테롤과 뇌졸중의 연관성은 관상동맥질환에서와 같은 유의한 연관성을 보이지 못하였는데 statin 제제인 simvastatin 을 5년간 사용할 경우 평균 콜레스테롤의 21%감소와 함께 약 25%에서 뇌졸중의

이차예방 효과를 보이는 것으로 알려졌습니다. 당뇨병은 뇌졸중의 위험도를 높일 뿐 아니라 뇌졸중 후 예후에도 지대한 영향을 줍니다. 당뇨병의 유무는 다른 위험인자들 즉 고혈압, 콜레스테롤 조절, 항혈소판제 사용으로 얻어지는 상대 위험도 감소 정도와 비슷합니다. 혈중 homocysteine 수치와 뇌졸중과의 연관성은 많이 연구가 되고 있으나, 아직까지는 homocysteine 을 낮추는 folic acid 와 vitamin B12 투여가 궁극적으로 뇌졸중의 발생을 낮추었다는 보고는 없습니다.

목동맥내막절제술(carotid endarterectomy)은 속목동맥 기시부의 동맥경화성 협착이 70%이상이며 이로 인한 저혈류성 혹은 색전성 뇌경색이 발생한 환자에서 시행 후 예방 효과를 기대할 수 있습니다. 이의 효과는 무작위 연구에 의해 규명되었고, 이들 연구에서 수술 및 뇌혈관 조영술과 연관된 합병증은 4% 이하로 보고되었으므로 비교적 안전한 시술이라고 할 수 있습니다.

3) 심인성 뇌졸중의 이차적 예방

심인성 뇌졸중(cardioembolic stroke)은 전체 허혈성 뇌졸중의 약 20%를 차지합니다. 하지만 자양한 영상 기술의 발달로 색전의 원인이 되는 더 많은 심장 질환을 쉽게 확인할 수 있고, 따라서 과거보다 심인성 뇌졸중의 빈도는 증가하고 있습니다. 심인성 색전증의 원인이 되는 심장질환 중에서 심방세동이 약 45%로 가장 흔합니다. 심방세동은 나이가 들수록 증가하여 65 세에는 약 5%, 80 세에는 약 10%에서 관찰됩니다. 70 세의 노인에서 심방세동의 존재는 뇌졸중의 위험률을 5 배 올리며, 류마티스성 승모판 협착증이 동반되면 약 18 배 올라가는 것으로 보고되었습니다. 심방세동이 있는 환자에서 warfarin 을 사용하면 약 60%에서 허혈성 뇌졸중을 예방할 수 있습니다. 효과적인 warfarin 의 복용을 위해서는 INR(internationalized ratio)를 자주 측정하여 그 종도를 맞추는 것이 중요한데 권장되는 INR 은 2.0-3.0 사이입니다. 뇌경색의 이차예방을 위해서는 좀 더 높은 INR 이 효과적인 것으로 밝혀져 있습니다. 그러나 약물 복용으로 인한 출혈성 부작용이 우려되므로 자주 피검사를 하고 전문의의 진료를 자주 받아야한다는 단점이 있습니다. 최근에 경구 thrombin 억제제인 ximelagatran 이 개발되어 뇌졸중의 이차예방 효과는 warfarin 과 비슷하나 그 출혈성 부작용이 적다고 보고되었습니다. 또한 주기적인 INR 검사를 할 필요가 없으며, warfarin 경우처럼 타 약물과의 약물역동학적 상호작용이 관찰되지 않아 매우 유용한 약물로 알려져 있습니다.