

허혈성 뇌졸중환자의 헤파린 주입량과 주입기간에 영향을 미치는 임상적 요인

최자윤¹ · 김미원²

¹전남대학교 간호대학 부교수, ²전남대학교 간호대학 교수 · 전남대학교 간호과학연구소

Clinical Factors which Affect the Amount and Length of Intravenous Heparin Infusion in Stroke

Ja Yun Choi¹, Miwon Kim²

¹Associate Professor; ²Professor, College of Nursing, Chonnam National University, Gwangju, Korea

Purpose: This study was conducted to examine the clinical factors which affected the amount and the duration of infusion of intravenous (IV) heparin on ischemic stroke. **Method:** A cross-sectional descriptive study was designed to examine the factors. A total of 101 patients with ischemic stroke from a University hospital in G-city, Korea from January to December, 2006 were participated in this study. Data were analyzed by t- and ANOVA test, correlation coefficient, and stepwise multiple linear regression analysis. **Result:** This study showed that the patients who have been temporarily stopped to infuse iv heparin for more than one hour, had cardioembolic stroke, and had the lower count of initial red blood cell (RBC) had significantly lower amount of iv heparin infusion per body surface. In addition, this study founded that the patients with lower count of initial RBC and the lower level of initial blood sugar were significantly less likely to have the lower length of iv heparin infusion. **Conclusion:** Continuous monitoring and controlling the count of RBC and the level of blood sugar are needed to increase the efficacy of iv heparin therapy on ischemic stroke. Further empirical studies should be conducted to support the results of this study.

Key Words : Heparin; Treatment outcome; Stroke

국문주요어 : 헤파린, 효과, 허혈성 뇌졸중

서 론

1. 연구의 필요성

헤파린이 1941년 Hedenius에 의해 처음 소개된 이후 급성

Corresponding author :

Ja Yun Choi, Associate Professor, College of Nursing, Chonnam National University, 5 Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-746, Korea
Tel: 82-62-220-4343 Fax: 82-62-225-3307
E-mail: choijy@jnu.ac.kr

*본 논문은 2005년도 전남대학교 학술연구비 지원(2005-0261)에 의하여 연구되었음.

투고일 : 2008년 12월 24일

심사의뢰일 : 2008년 12월 25일

게재확정일 : 2009년 5월 22일

기 색전성 뇌졸중의 재발 감소에 효과가 있다는 연구도 있지만, 메타분석에서 인정받지는 못했고(Paciaroni, Agnelli, Micheli, & Caso, 2007), 진행성 뇌졸중의 경우에도 효과가 입증되지는 않았다(Roden-Jullig & Britton, 2000). 이에 따라 허혈성 뇌졸중의 치료에 정맥주사 헤파린의 사용이 감소하였는데, 1988년부터 2001년까지 북미의 신경과 전문의를 대상으로 한 연구에서 색전증을 제외한 모든 유형의 뇌졸중에서 정맥주사 헤파린의 사용의도가 종전에 비해 감소한 결과를 가져왔다(Al-Sadat, Sunbulli, & Chaturvedi, 2002). 정맥주사 헤파린 사용을 결정하는 인자로는 나이가 적을수록, 남성일수록, 발병 전 경미한 기능적 결손이 있을수록, 심인성 뇌졸중인

경우, 큰혈관병변인 경우, 심방세동을 동반한 경우, 발병 후 3 시간 이내 병원에 도착한 경우, 뇌졸중 병동에서 치료한 경우 및 중환자실에서 치료한 경우인 것으로 나타났다(Schmidt et al., 2004).

우리나라의 경우에는 심인성 색전증과 진행성 뇌졸중을 제외한 모든 유형의 뇌졸중에서 정맥주사 헤파린의 사용빈도가 미국이나 캐나다보다 높게 조사되었다(Sung et al., 2003). 또한 우리나라 10개 교육병원의 급성기 허혈성 뇌졸중 환자에게 사용된 정맥주사 헤파린의 이용 실태에 관한 연구에서 경미한 뇌졸중보다 중등도 이상의 뇌졸중에서 정맥주사 헤파린의 사용이 잦은 것으로 나타났고, 헤파린의 항응고 효과가 환자의 나이와 체중 등에 따라 다르기 때문에 헤파린 치료의 방침이 의사나 병원기관에 따라 일정하지 않았다(Yoon et al., 2005). 이처럼 국내외적으로 헤파린의 사용빈도가 다소 감소하였을 뿐 여전히 허혈성 뇌졸중의 치료의 한 방법으로 선택되고 있었으나, 정맥주사 헤파린의 사용 시 일관성 있는 지침을 따르고 있지는 않은 것으로 나타났다.

정맥주사 헤파린은 허혈성 뇌졸중의 치료에 사용되는 경우 24시간 지속적으로 주입되어 활성화부분트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)을 정상치의 1.5-2.5배 정도로 연장시키는 것을 목표로 하고 있다. 가능한 빠른 시간 내에 치료효과를 얻어 헤파린 사용의 장기화를 피하는 것이 헤파린 요법의 가장 흔한 부작용인 출혈을 줄일 수 있는 방법이다(Lindley et al., 2004). 허혈성 뇌졸중의 헤파린 치료효과에 대한 체계적 고찰(Adams et al., 2007)에서 정맥주사 헤파린의 치료근거를 확보하지 못했는데, 이는 헤파린 치료 후 긍정적인 환자결과는 가져왔지만 출혈이라는 합병증이 발생하였기 때문이다. 따라서 되도록 짧은 시간동안 적정량의 헤파린이 주입되어 효과는 극대화되고 부작용은 감소된다면 허혈성 뇌졸중 치료제로서 헤파린의 유용성을 재고할 수 있을 것으로 생각된다.

그러나 짧은 기간 동안 적정량의 헤파린이 주입되기 위해서는 허혈성 뇌졸중 환자 개인에게 주입부터 시작해서 얼마의 용량이 어느 정도 사용되는지, 이런 주입량과 주입기간이 개인마다 다양하다면 어떤 요인에 의해 다양한지에 관한 선행연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 그러나 헤파린 항응고 요법의 효율성에 대한 정확한 검증이 아직 미미한 실정이며, 더욱이 인체 내에서의 헤파린의 약물 역동학이 매우 복잡하고(Freedman, 1992; Hirsh, Dalen, Deykin, & Poller, 1992) 각 개인에 따라 헤파린의 항응고 효과와 부작용 발생에 있어

차이가 있다(Marin, Roldan, Gonzalez-Conejero, & Corral, 2005; Tassies, 2006). 지금까지 알려진 정맥주사 헤파린의 항응고 효과에 영향을 미친 요인은 대부분 개인의 유전적 요인으로 섬유소원 수치와 혈액응고인자로 나타났다(Gonzalez-Conejero et al., 2006). Gonzalez-Conejero 등(2006)의 연구에서는 혈액응고인자 XIII V/V 유전자형과 섬유소원이 낮을 때(<3.6 g/L) 임상적으로 좋은 결과를 가져오는 것으로 나타났다. 또 다른 연구에서도 혈소판 수용체(platelet receptors, platelet glycoprotein)나 응고인자가 항응고 효과와 부작용에 영향을 미치는 것으로 보고하고 있다(Tassies, 2006).

지금까지 항응고제의 효과에 관한 연구는 개인의 유전적 요인에 초점을 두었고, 개인의 질환특성, 내원 시 상태, 여러 임상적 자료 등의 임상적 요인이 항응고제의 효과나 부작용에 미치는 영향에 관해서는 아직 규명되고 있지 않다. 정맥주사 헤파린 요법 시 치료범위에 도달하는 시간의 연장은 환자의 입원기간이 연장되기도 하고 혈전이 생성되거나 진행할 가능성을 증가시키기도 한다(Song & Jang, 2001). 따라서 유전적 특성 이외에 어떤 특성이 정맥주사 헤파린의 사용량과 사용기간에 영향을 미치는지 확인하여 적정량의 헤파린을 단기간에 주입할 수 있도록 하여야 할 것이다. 허혈성 뇌졸중 환자의 임상적 특성은 유전적 요인에 비해 아직 탐색이 이루어지지 않은 영역이기도 하며, 뇌졸중 환자를 돌보는 전문인이면 누구나 접근하기 쉽고, 간단하게 생활습관의 변화나 주의 깊은 감시활동 등으로 헤파린 요법의 효과를 극대화시킬 수 있다는 장점이 있다고 생각된다.

따라서 본 연구는 치료 목표치에 도달하기까지 주입된 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량과 주입기간에 영향을 미치는 임상적 요인을 파악하고자 시도되었다.

2. 연구 목적

본 연구는 허혈성 뇌졸중 환자에게 주입된 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량과 주입기간에 영향을 미치는 임상적 요인을 파악하고자 하며 구체적인 연구 목적은 다음과 같다.

- 1) 임상적 요인 중 비연속변수에 따른 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량과 주입기간에 있어 차이를 확인한다.
- 2) 임상적 요인 중 연속변수와 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량과 주입기간 간 상관관계를 확인한다.
- 3) 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량과 주입기간에 영향을 미치는 임상적 요인을 파악한다.

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 허혈성 뇌졸중 환자의 체표면적당 헤파린 주입량과 주입기간에 미치는 임상적 요인을 파악하기 위한 서술적 조사연구이다.

2. 연구 대상

본 연구의 대상자는 2006년 1월부터 12월까지 1년 동안 G시 C 대학교 병원의 신경과 병동에 입원한 급성 허혈성 환자 전수 중 헤파린요법을 받은 환자를 대상으로 하였다. 대상자 선정 기준은 다음과 같았다.

- 1) 24시간 이상의 heparin 요법
- 2) 혈액학적으로 안정적(내원 시 BP<220/110)
- 3) 낮은 Fibrinogen 수치: <3.6 g/L
- 4) 정상 혈액응고인자

이들 선정 기준을 모두 만족한 대상자 중 연구의 목적을 이해하여 연구 참여를 동의하고 동의서에 서명한 자를 연구에 참여시켰다. 최종 대상자는 101명이었다. 표본 수의 근거는 자료수집 전에 G power 프로그램을 이용하여 계산하였는데, 선행문헌을 참고로 회귀분석에 필요한 중간 정도의 효과크기 .20, 유의수준 .05, 검정력 .80, 변수 개수 4개로 하여 최소 98명이 요구되었으며, 본 연구는 이를 충족하였다.

3. 자료 수집 방법

해당 병원에 연구 목적을 설명하고 연구승인을 얻었다. 연구 승인 후 2006년 1월부터 12월까지 1년 동안 신경과 병동에 입원한 환자를 대상으로 연구의 이점과 부작용에 대한 충분한 설명을 한 후 참여의사를 확인하였고 연구 참여 동의서를 받았다. 본 연구의 대상자 기준에 맞는 126명 중 18명이 연구 참여에 거절하였고 7명이 24시간 이하의 헤파린 치료를 받게 되어 중도 탈락하였다. 연구자가 개발한 자료 수집 서식표에 따라 훈련된 연구보조원 1인이 임상적 자료를 수집하였는데, 헤파린의 체표면적당 주입량은 시간당 헤파린이 1L 용액에 희석되어 주입된 수액의 총량을 계산하여 체표면적으로 나누어 구하였고 주입기간은 헤파린 주입 종료시간에서 주입 시작시간을 뺀 후 여기서 중단된 시간을 모두 제외하여 구하였다.

4. 연구 도구

뇌졸중의 분류는 Trial of Org 10172 in Acute Stroke Tre-

atment (TOAST) 분류(Adams et al., 1993)에 따라 large artery athero sclerosis (LAA) 아형, small vessel occlusion (SVO) 아형, cardioembolism (CE) 아형, other determined etiology (OD) 아형, undermined etiology (UD) 아형으로 구분하였으며 본 연구에서 비심인성 뇌졸중은 CE 아형을 제외한 나머지 4개 아형을 지칭하였다.

뇌졸중의 심각성은 National Instituted of Health Stroke Scale (NIHSS)을 이용하여 신경학적 이상 소견을 토대로 점수화하였고 NIHSS 점수가 5점 이하는 경미한 뇌졸중, NIHSS 점수가 6점에서 13점까지는 중등도 뇌졸중, NIHSS 점수가 14점 이상은 고도 뇌졸중으로 구분하였다(Yoon et al., 2005).

본 연구에서 사용된 heparin 요법은 Cruickshank, Levine, Hirsh, Roberts와 Siguenza (1991)의 헤파린 주입 지침에 따라 5,000 IU bolus 주입 후 24,000 IU (1 L)를 44 cc/hr (1,000 μ /hr)로 시작, 활성화부분트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT) <35초면 55 cc/hr (200 μ /hr를 증량), aPTT 35-45초면 50 cc/hr (100 μ /hr를 증량), aPTT 46-70초면 44 cc/hr 그대로 유지, aPTT 71-90초면 40 cc/hr (100 μ /hr를 감량), 90초 이상이면 1시간 동안 주입 중단 그 후 35 cc/hr (200 μ /hr를 감량)로 주입하였다.

5. 자료 분석 방법

본 연구의 자료분석은 SPSS 14.0을 사용하여 분석하였으며 구체적인 분석법은 다음과 같다.

- 1) 임상적 특성은 빈도, 백분율, 평균, 표준편차의 서술적 통계를 이용하였다.
- 2) 비연속 임상적 특성 변수와 종속변수 간의 관계는 t-test 와 ANOVA를 이용하였다.
- 3) 연속 임상적 특성 변수와 종속변수 간의 관계는 Pearson correlation coefficient를 구하였다.
- 4) 이변량 통계결과에서 5% 유의수준에서 유의한 변수를 선택하여 종속변수에 영향을 미친 요인을 분석하기 위해 step-wise multiple regression analysis를 하였다. 단 명목변수의 경우 선행연구 결과, 영향요인으로 간주되는 카테고리들 1, 나머지 카테고리들 0으로 dummy 처리하였다.

결 과

1. 임상적 특성

대상자의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 65세 미만이 54%

Table 1. Clinical Factors and Relationship between Discrete Variables and Dependant Variables

(N=101)

Variables	Classes	N (%) or Mean ± SD	Amount per body surface (cc/m ²) Mean ± SD	t	p	Length (days) Mean ± SD	t	p
Age	<65	54 (53.5)	953.79 ± 687.24	0.29	.775	1.72 ± 1.48	-0.33	.740
	≥65	65 (46.5)	905.63 ± 614.85					
Gender	Male	66 (65.3)	948.90 ± 643.28	0.25	.803	1.85 ± 1.63	0.73	.468
	Female	35 (34.7)	903.44 ± 719.25					
Previous CVA treatment	Yes	19 (18.8)	851.36 ± 692.11	-0.59	.557	2.00 ± 2.20	0.72	.476
	No	82 (81.2)	962.91 ± 653.02					
Warning sign	Yes	46 (45.5)	915.45 ± 698.48	-0.22	.829	1.78 ± 1.79	0.10	.924
	No	55 (54.5)	950.92 ± 640.26					
Length to ED (hr)	≥6	22 (21.8)	574.31 ± 591.56	-1.80	.076	1.33 ± 1.51	-1.49	.139
	<6	79 (78.2)	991.45 ± 655.50					
Level of consciousness	Alert	86 (85.1)	932.43 ± 672.09	-0.374	.709	1.78 ± 1.63	0.23	.822
	≤Drowsy	15 (14.9)	1,039.12 ± 597.99					
Type of CVA	Non-CE	36 (35.6)	1,198.45 ± 765.69	3.28	.002	2.17 ± 1.72	1.92	.057
	CE	65 (64.4)	710.95 ± 449.07					
Stroke severity*	Mild	50 (49.5)	1,095.52 ± 611.24	0.31	.739	1.76 ± 1.20	0.05	.947
	Moderate	30 (29.7)	991.36 ± 929.26					
	Severe	21 (20.8)	859.21 ± 615.10					
Adjustment†	Yes	71 (70.3)	819.96 ± 574.74	-2.70	.009	1.63 ± 1.39	-1.13	.262
	No	30 (29.7)	1,295.16 ± 781.55					
Hemorrhage	Yes	17 (16.8)	995.46 ± 773.27	0.28	.778	2.40 ± 2.46	1.85	.067
	No	84 (83.2)	928.28 ± 646.94					
Total			937.04 ± 658.79			1.77 ± 1.57		
Initial diastolic BP (mmHg)		89.8 ± 9.7						
Initial systolic BP (mmHg)		146.3 ± 17.7						
Initial HDL (mg/dL)		47.8 ± 13.8						
Initial LDL (mg/dL)		118.9 ± 40.9						
Initial TG (mg/dL)		114.0 ± 56.6						
Initial BS (mg%)		138.6 ± 48.3						
Initial RBC (× 10 ⁶ /mm ³)		4.7 ± 4.0						
Initial PLT (× 10 ³ /mm ³)		232.9 ± 96.4						
Initial aPTT (sec)		37.0 ± 13.1						
BMI		23.5 ± 2.8						

*Mild, moderate and severe stroke range 0 to 5, 6 to 13, and 14 and more than 14 in NIHSS (National Stroke Scale Score) respectively.

†Adjustment means infusing intravenous heparin has been discontinued to maintain therapeutic range of activated prothrombin time test (aPTT) for one hour until heparin therapy is finished Hemorrhage.

CVA: Cerebrovascular Accident; ED: emergency department; CE: cardioembolism; BP: Blood pressure; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; TG: Triglyceride; BS: Blood sugar; RBC: Red blood cell; PLT: Platelet; aPTT: activated prothrombin time test; BMI: Body mass index.

였으며 남성이 65%였다. 이전에 뇌졸중 치료를 받았던 적이 있었던 대상자가 19%였으며 이번 뇌졸중 발병 전에 전조증상이 있었던 대상자는 46%였다. 발병 후 6시간 이전에 응급실에 도착한 경우가 22%이었고 이 중 3시간 이내 응급실에 도착한 경우는 9명(9%)이었다. 응급실 도착 시 85%에서 명료한 의식상태를 보였으며, 심인성 뇌졸중이 64%이었고, 경미한 뇌졸중이 50% 정도로 가장 많았으며 다음으로 중등도(30%)와 고도(21%) 뇌졸중 순이었다. 헤파린 주입 시에 1시간 이상 중단 경험에 있는 경우가 70% 이상이었으며 헤파린 주입 도중 피부의 멍을 비롯하여 혈뇨 등 출혈징후를 경험한 경우가

17% 정도였다. 총 체표면적당 정맥주사 헤파린의 주입량은 937 cc이었고, 주입기간은 1.77일이었다.

입원 시 평균 이완기와 수축기 혈압은 90 mmHg와 150 mmHg이었고, 입원 시 평균 고밀도지질, 저밀도지질 및 트리글리세리드는 각각 48, 119, 114 mg/dL이었다. 입원 시 평균 혈당 수치는 139 mg%이었고 입원 시 평균 적혈구와 혈소판 수치는 각각 4.7×10⁶/mm³, 233×10³/mm³이었으며, 입원 시 평균 aPTT는 37초였다.

2. 비연속 임상적 특성 변수에 따른 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량과 주입기간의 차이

임상적 특성 중 비연속변수에 따른 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량과 주입기간의 차이는 Table 1과 같다. 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량의 차이는 심인성 뇌졸중이 비심인성 뇌졸중에 비해 유의하게 주입량이 적었으며($t=3.28, p=.002$), 주입 도중 1시간 이상 중단한 경험이 있는 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 주입량이 적었다($t=-2.70, p=.009$). 반면, 비연속 임상적 특성 변수에 따른 정맥주사 헤파린의 주입기간에는 차이가 없는 것으로 나타났다.

3. 연속 임상적 특성 변수와 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량과 주입기간의 상관관계

임상적 특성 중 연속변수와 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량과 주입기간 간의 상관관계는 Table 2와 같다. 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량은 입원 시 저밀도지단백 수치($r=.248, p=.040$)와 입원 시 적혈구 수치($r=.342, p=.004$)와 유의한 상관성이 있었고, 정맥주사 헤파린의 주입기간은 입원 시 저밀도 지단백 수치($r=.197, p=.048$), 입원 시 혈당 수치($r=.198, p=.047$) 및 입원 시 적혈구 수치($r=.469, p<.001$)와 유의한 상관성이 있었다. 정맥주사 헤파린의 체표면적당

주입량과 주입기간 간의 상관성은 $r=.890 (<.001)$ 이었다.

4. 체표면적당 정맥주사 헤파린 주입량과 주입기간에 영향을 미치는 요인

정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량에는 주입 도중 1시간 이상 중단 유무($t=3.605, p=.001$)가 가장 영향을 미쳤으며 다음으로 뇌졸중의 분류($t=-3.527, p=.001$)와 입원 시 적혈구 수치($t=3.267, p=.002$) 순이었다. 3가지 요인은 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량에 36% 정도의 설명력을 보였다 (Table 3).

Table 3. Stepwise Multiple Regression Analysis for Associating Factors with the Amount of Infusion of Heparin per Body Surface (N=101)

Variables	B	S.E	β	t	p	Adjusted R ²	F	p
Constant	742.981	294.727		2.521	.014		12.01	<.001
Type of CVA	-464.164	131.589	-.354	-3.527	.001	.138		
Adjustment*	546.817	151.675	.360	3.605	.001	.251		
Initial RBC	45.024	13.782	.328	3.267	.002	.357		

*Adjustment means intravenous heparin has been discontinued to maintain therapeutic range of activated prothrombin time test (aPTT) for one hour until heparin therapy is finished.
CVA: Cerebrovascular accident; RBC: Red blood cell.

Table 2. Relationship between Continuous Variables

Variables	Initial diastolic BP	Initial systolic BP	Initial HDL	Initial LDL	Initial TG	Initial BS	Initial RBC	Initial PLT	Initial aPTT	Amount of infusion
Initial diastolic BP (mmHg)	1									
Initial systolic BP (mmHg)	.721	1								
	<.001									
Initial HDL	.071	.077	1							
	.478	.443								
Initial LDL	.094	.061	.168	1						
	.351	.546	.094							
Initial TG	-.049	.005	-.194	.146	1					
	.630	.957	.052	.146						
Initial BS by finger prick	-.085	-.032	-.028	.003	.066	1				
	.398	.751	.566	.972	.515					
Initial RBC	.023	.093	-.031	.115	.023	.010	1			
	.681	.824	.459	.762	.255	.925				
Initial PLT	-.105	-.177	-.048	-.037	.079	-.063	-.095	1		
	.297	.077	.636	.714	.430	.532	.348			
Initial aPTT	.238	.141	.022	-.054	-.075	.091	-.024	-.052	1	
	.017	.161	.831	.596	.457	.366	.812	.607		
Amount of infusion	-.077	-.100	.122	.248	.184	.087	.342	.078	-.043	1
	.532	.414	.318	.040	.131	.476	.004	.522	.728	
Length of infusion	-.105	-.014	.038	.197	.080	.198	.469	.030	.082	.890
	.298	.888	.708	.048	.425	.047	<.001	.763	.415	<.001

BP: Blood pressure; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; TG: Triglyceride; BS: Blood sugar; RBC: Red blood cell; PLT: Platelet; aPTT: activated prothrombin time test; BMI: Body mass index.

Table 4. Stepwise Multiple Regression Analysis for Associating Factors with the Length of Infusion of Heparin (N=101)

Variables	B	S.E	β	t	p	Adjusted R ²	F	p
Constant	.045	.445		0.101	.920		16.86	<.001
Initial RBC	.183	.034	.468	5.346	.000	.220		
Initial BS	.006	.003	.194	2.216	.029	.258		

RBC: Red blood cell; BS: Blood sugar.

정맥주사 헤파린의 주입기간에는 입원 시 적혈구 수치(T=3.267, p=.002)가 가장 영향을 미쳤으며, 다음으로 입원 시 혈당 수치(T=2.216, p=.029)가 영향을 미쳤다. 2가지 요인은 정맥주사 헤파린의 주입기간에 26% 정도의 설명력을 보였다 (Table 4).

논 의

지금까지 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량과 주입기간에 영향을 미치는 임상적 요인에 대해 확인하였다.

본 연구에서 헤파린의 평균 체표면적당 주입량은 약 1,000 cc/m² 정도였으며, 주입기간은 평균 2일이 채 되지 않았다. 물론 70% 이상에서 주입 도중 1시간 이상 중단 경험이 있었으므로 실제 주입기간은 2일 정도는 되었을 것으로 본다. 본 연구에서 사용된 헤파린의 주입양이나 주입기간이 적절하였는지는 헤파린 치료 방침 즉, 헤파린의 용량 조절, 검사의 빈도, 목표로 하는 치료범위 수치가 의사나 병원마다 다르고 초기 bolus dose를 주기도 하고 주지 않기도 하여 다른 연구와 비교가 어려운 상황이다. 다만, 본 연구 대상자들은 Cruickshank 등 (1991)의 프로토콜에 의해 헤파린이 주입되었는데, 헤파린 주입 방식에서 본 연구처럼 경험적 치료를 한 경우와 환자의 몸무게에 따라 표준화(monogram) 치료를 한 경우 간에 치료범위 도달시간에는 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 치료범위 도달 이후 검사에서 aPTT 결과가 치료범위 내에 속하는 비율이 표준화 치료군에서 더 높은 경향으로 나타났다(Song & Jang, 2001). 국외 경우에서도 표준화 치료군에서 치료범위 도달시간 및 입원기간이 짧았고 부작용 발생빈도는 줄어든 결과를 가져왔다(Toth & Voll, 2002). 따라서 본 연구에서처럼 경험적으로 헤파린을 사용하기보다는 몸무게나 체표면적을 반영하여 헤파린을 정맥주입한다면 본 연구에서 사용된 것보다 더 적은 양으로 주입기간이 짧아질 수 있을 것으로 생각된다.

또한, 본 연구에서 헤파린 주입 시 1시간 이상 중단 경험이

있는 경우가 이변량 분석과 회귀분석 모두에서 체표면적당 헤파린 주입량을 감소시키는 요인으로 나타났으나, 주입 중단 경험 유무가 주입 시간에는 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다. 본 연구 대상자에서 개인의 몸무게나 체표면적을 고려하지 않다보니 서구에 비해 체표면적이 적은 우리나라의 경우 경험적으로 치료한 경우 요구량보다 초과된 양의 헤파린이 정맥주입될 가능성이 있어, 초기에 쉽게 목표치에는 도달하여 상대적으로 적은 양의 헤파린이 주입될 수 있다고 생각되거나 잦은 중단 때문에 주입 기간의 단축을 가져오지는 못한 것으로 생각된다. 목표치에 쉽게 도달하는 것보다 원하는 목표치 범위에 일정기간 동안 잘 유지하는 것이 헤파린 치료의 목표이기 때문에 헤파린 주입량의 감소도 중요하지만 주입기간의 단축이 중요한 핵심이라고 생각된다. 따라서 개인의 몸무게나 체표면적을 고려하여 그에 따른 요구량을 일정하게 유지한다면 본 연구에서처럼 70% 정도의 높은 주입중단 경험도 줄일 수 있어 좀 더 안정된 주입 환경을 만들 수 있다고 생각된다. 따라서 정맥주사 헤파린의 주입 중단이나 재주입의 반복을 줄이는 것이 헤파린 주입량과 주입기간을 모두 감소시킬 수 있는지에 관한 실증적 연구가 필요하다.

헤파린 주입량에 영향을 미친 또 다른 요인으로는 뇌졸중의 분류였다. 이는 심인성 뇌졸중의 경우에는 비심인성 뇌졸중에 비해 상대적으로 적은 양의 헤파린을 주입하고도 치료 목표치에 도달할 수 있다는 것을 의미한다. 미국 뇌졸중협회에서 개발한 허혈성 뇌졸중의 가이드라인에서 심인성 뇌졸중 특히 심방세동을 동반한 경우 항응고제를 권하고 있다(Adams et al., 2007). 또한 체계적 고찰 결과 뇌졸중의 출혈성 전환(hemorrhagic transformation)에 영향을 미치는 요인으로 큰 경색(large infarction), 덩어리 효과(mass effect), 뇌졸중 후 조기 발견된 저밀도(hypodensity) 및 70세 이상인 것으로 나타났으나 심인성 뇌졸중은 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다(Lindley et al., 2004). 본 연구 결과에서도 심인성 뇌졸중에서 헤파린의 체표면적당 주입량이 적었다. 그러나 본 연구에서는 심인성 뇌졸중의 경우 이미 심질환의 치료를 위해 항응고제를 복용하고 있어 치료 목표치에 빨리 도달할 가능성을 배제하지 못하였으며, 심인성 뇌졸중에 헤파린의 약물 역동학적 효과가 높다는 실증적인 연구가 필요하다.

본 연구에서 입원 시 적혈구 수치는 헤파린의 체표면적당 주입량과 주입기간에 모두 영향을 미치는 요인으로 확인되었다. 기존 연구 결과에서도 적혈구 수치가 혈액의 응고시간에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 임신하지 않은 일반 여성 20

명을 대상으로 한 연구에서 전혈의 응고 개시 시간이 적혈구 농도의 희석에 따라 연장되었는데 이는 적혈구가 혈액응고 기전의 내인성 경로에 인지질 보급자로서 중요한 역할을 하기 때문이라고 제시하고 있다(Sagesaka, Juen, & Kaibara, 2000). 또한 82명의 허혈성 심질환자를 대상으로 아스피린을 200 mg 과 300 mg을 복용 3개월 이후에 공복상태에서 혈액을 채취하여 검사한 결과 적혈구가 혈소판 작용을 활성화시켜 항응고제로서의 아스피린의 효과성을 감소시킨다는 결과가 나타났다(Valles et al., 1998). 기존 연구에서 직접적으로 적혈구와 헤파린의 상호작용에 관한 연구가 이루어지지 않아 단정 짓기는 어렵지만, 본 연구 결과에 따라 적혈구 수치가 높을수록 혈액응고 기전을 활성화시켜 헤파린의 효과가 낮아지는 것으로 생각된다. 본 연구에서 조사된 적혈구 수치는 입원 시 처음으로 측정된 검사 결과로 그 이후 금식과 뇌압조절을 위한 삼투성 이뇨제의 사용으로 적혈구 농도는 입원 시보다 상승할 것으로 예상된다. 그런데 탈수나 영양불량은 뇌졸중으로부터의 회복을 느리게 할 수 있으며 탈수는 뇌졸중 후 심부정맥혈전증의 잠재적인 원인이기도 하다(Adams et al., 2007). 따라서 뇌압조절 등의 이유로 금기가 아닌 한 수분을 포함한 조기 영양공급이 헤파린의 효과성을 높이고 뇌졸중으로부터 회복에 도움을 주기 위해 요구된다고 할 수 있다. 또한 고혈압이나 당뇨 등 뇌졸중 위험집단에서는 혈전형성을 촉진시킬 수 있는 적혈구 농도에 대한 감시가 주기적으로 이루어져 농도를 낮추는 것이 혈전형성을 예방하고 혈전이 형성되더라도 항응고제의 효과를 높일 수 있는 방법으로 생각된다.

마지막으로 본 연구에서는 입원 시 측정된 혈당 수치가 정맥주사 헤파린의 주입기간에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 본 연구에서 입원 시 측정된 평균 혈당은 139 mg%로 공복 시 혈당을 기준으로 하였을 때 정상보다는 다소 높은 상태였다. 당뇨는 혈관성 질환의 주요 요인이며(Cohen, 2004), 동맥의 혈전성 합병증을 유발(Laing et al., 2003)하는 것으로 잘 알려져 있다. 고혈당은 혈소판 작용을 강화하고 대표적인 혈소판 작용 물질인 thromboxane A₂의 증가와 관련 있는 것으로 알려졌다(Ferroni, Basili, Falco, & Davi, 2004), 최근 연구에서는 응고촉진과 항섬유소용해 효과가 고혈당이 유발된 직후에 발생한다는 것을 제시하고 있다(Stegenga et al., 2006; Vaidyula et al., 2006). 또한 쥐를 이용한 실험실 연구에서 고혈당이 동맥 혈전형성을 증가시킨 것으로 나타나(Hansen et al., 2007), 고혈당이 뇌졸중 발생에 있어서 위험요인이라는 점을 충분히 지지하고 있다. 또한, 쥐를 이용한 실험실 연

구에서 낮은 농도의 내독소 주사 후 발생한 전신 염증상태는 정상 쥐에서는 항응고 상태를 유발하였지만 당뇨 쥐에서는 그렇지 못했다(Hansen et al., 2007). 이는 고혈당이 허혈에 의한 내피세포 손상에 대한 반응을 감소시킨다는 증거이다(Hansen et al., 2007). 따라서 입원 시 고혈당일수록 허혈성 뇌졸중 발생 시 반응이 감소되면서 항응고 상태가 유발되지 못해 헤파린 주입기간이 늘어난 것으로 해석할 수 있겠다. 그런데 본 연구에서 입원 시 혈당이 체표면적당 헤파린 주입량에는 영향을 미치지 못한 것으로 나타났는데 이는 본 연구에서 헤파린 주입량과 주입기간 간에 중등도 이상의 상관성이 있기는 하였으나 주입기간이 주입량에 전적으로 의존한 것은 아닌 것으로 해석할 수 있겠다. 이미 언급한 바와 같이, 주입량은 활성화부분프로트롬빈 시간이 과도하게 연장되어 1시간 이상 중단된 경험에 따라 차이가 있었던 반면 주입기간은 차이가 없었다. 헤파린 주입량은 치료범위에 조기에 쉽게 도달하는 것에 영향을 받는 반면 주입기간은 치료범위를 일정기간 동안 지속적으로 유지하는데 영향을 받은 것으로 생각된다. 고혈당은 여러 연구에서 뇌졸중 발생 후 환자의 의식수준, 생존율, 재발률 등 환자결과와 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되고 있다(Alvarez-Sabin et al., 2004; Bruno et al., 2002). 따라서 뇌졸중 예방을 위해서도 혈당조절은 중요한 감시활동이며 뇌졸중 발생 후에도 적극적인 조절은 항응고제의 효과를 높이고 환자 결과의 향상을 위해서도 필요하다.

본 연구 결과 주입 도중 1시간 이상 중단 유무, 뇌졸중의 분류 및 입원 시 적혈구 수치의 3가지 요인이 허혈성 뇌졸중 환자에 적용된 정맥주사 헤파린의 체표면적 당 주입량을 36% 정도 설명하였고, 입원 시 적혈구 수치와 입원 시 혈당 수치가 정맥주사 헤파린 주입기간을 26% 정도 설명하였다. 이는 헤파린의 체표면적당 주입량과 주입기간의 60-70% 이상을 본 연구에서 조사하지 못한 변수에 의해 설명되고 있음을 의미하는 것이므로 추후 연구에서는 주입량과 주입기간에 영향을 미칠 수 있는 좀 더 결정적인 요인에 대한 탐색이 필요하다고 생각된다. 또한 헤파린의 약물역동과 개인의 유전적 요인을 모두 통제하지 못한 상태에서 헤파린의 효과에 영향을 미칠 수 있는 임상적 요인을 파악했다는 점과 1개 병원의 표본을 대상으로 연구된 결과라는 점이 제한점으로 고려된다.

결론 및 제언

정맥주사 헤파린 요법 시 치료범위에 도달하는 시간의 연장

은 환자의 입원기간이 연장되기도 하고 혈전이 생성되거나 진행할 가능성이 증가하기도 한다. 따라서 출혈 등의 부작용 없이 되도록 짧은 시간에 목표치에 도달할 수 있도록 도달시간이나 주입 용량에 영향을 미치는 요인에 대한 탐색이 필요하다.

본 연구는 허혈성 뇌졸중 환자의 헤파린 주입량과 주입기간에 미치는 임상적 요인을 파악하기 위한 종단적 서술적 조사연구이며 연구의 대상자는 2006년 1월부터 12월까지 1년 동안 신경과 병동에 입원한 급성 허혈성 환자 전수 중 헤파린 요법을 받은 환자를 대상으로 표집 조건을 모두 만족한 대상자 중 연구의 목적을 이해하고 연구 참여를 동의한 자를 연구에 참여시켰다. 최종 대상자는 101명이었다. 연구자가 개발한 자료 수집 서식표에 따라 훈련된 연구보조원 1인이 임상적 자료를 수집하였다. 본 연구에서 사용된 heparin 요법은 Cruickshank 등(1991)의 헤파린 주입 지침을 따랐다. 자료분석은 t-test, ANOVA, Pearson correlation coefficient 및 stepwise multiple regression analysis를 사용하였다. 연구결과는 다음과 같다.

1) 대상자는 65세 이상이 64%였으며 남성이 65%였다. 대상자의 64%가 심인성 뇌졸중이었으며 경미한 뇌졸중이 50% 정도로 가장 많았다. 헤파린 주입 시에 1시간 이상 중단 경험에 있는 경우가 70% 이상이었으며 헤파린 주입도중 출혈 증상을 경험한 경우가 17% 정도였다. 대상자의 평균 입원 시 이완기와 수축기 혈압은 각각 90, 150 mmHg이었고, 평균 입원 시 고밀도지질, 저밀도지질 및 트리글리세리드는 각각 48, 119, 114 mg/dL이었다. 평균 입원 시 혈당 수치는 139 mg% 이었고 평균 입원 시 적혈구와 혈소판 수치는 각각 $4.7 \times 10^6/\text{mm}^3$, $233 \times 10^3/\text{mm}^3$ 이었으며, 평균 입원 시 활성화부분 트롬보플라스틴 시간은 37초였다.

2) 비연속 임상적 특성 변수에 따른 정맥주사 헤파린의 체표면적 당 주입량의 차이는 심인성 뇌졸중이 비심인성 뇌졸중에 비해 유의하게 주입량이 적었으며($t=3.28$, $p=.002$), 주입도중 1시간 이상 중단 경험에 있는 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 주입량이 적었다($t=-2.70$, $p=.009$). 반면, 비연속 임상적 특성 변수에 따른 정맥주사 헤파린의 주입기간에는 차이가 없는 것으로 나타났다.

3) 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량은 입원 시 저밀도지단백 수치($r=.248$, $p=.040$)와 입원 시 적혈구 수치($r=.342$, $p=.004$)와 유의한 상관성이 있었고, 정맥주사 헤파린의 주입기간은 저밀도지단백 수치($r=.197$, $p=.048$), 입원 시 혈당 수치($r=.198$, $p=.047$) 및 입원 시 적혈구 수치($r=.469$,

$p<.001$)와 유의한 상관성이 있었다.

4) 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량에는 주입도중 1시간 이상 중단 유무($t=3.605$, $p=.001$)가 가장 영향을 미쳤으며 다음으로 뇌졸중의 분류($t=-3.527$, $p=.001$)와 입원 시 적혈구 수치($t=3.267$, $p=.002$) 순이었다. 3가지 요인은 정맥주사 헤파린의 체표면적당 주입량에 36% 정도의 설명력을 보였다.

5) 정맥주사 헤파린의 주입기간에는 입원 시 적혈구 수치($t=3.267$, $p=.002$)가 가장 영향을 미쳤으며, 다음으로 입원 시 혈당 수치($t=2.216$, $p=.029$)가 영향을 미쳤다. 2가지 요인은 정맥주사 헤파린의 주입기간에 26% 정도의 설명력을 보였다.

이상의 결과를 토대로 다음과 같이 제언하고자 한다.

1) 개인의 몸무게나 체표면적을 반영한 표준화 치료방법이 헤파린 중단 경험을 줄이고 일정기간 동안 목표치를 유지하기 용이한지에 관한 실증적인 연구가 필요하다.

2) 허혈성 뇌졸중에서 적혈구 수치와 혈당 수치에 대한 주기적 감시와 조절이 필요하다.

3) 정맥주사 헤파린의 부작용 발생을 줄이면서도 주입량과 주입기간을 동시에 단축시킬 수 있는 전략에 대한 개발이 필요하다.

4) 정맥주사 헤파린의 효과성을 높일 수 있는 전략에 대한 실증적 연구가 필요하다.

참고문헌

- Adams, H. P. Jr., Adams, R. J., Brott, T., del Zoppo, G. J., Furlan, A., Goldstein, L. B., Grubb, R. L., Higashida, R., Kidwell, C., Kwiatkowski, T. G., Marler, J. R., & Hademenos, G. J. (2003). Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*, *34*, 1056-1083.
- Adams, H. P. Jr., del Zoppo, G., Alberts, M. J., Bhatt, D. L., Brass, L., Furlan, A., Grubb, R. L., Higashida, R. T., Jauch, E. C., Kidwell, C., Lyden, P. D., Morgenstern, L. B., Qureshi, A. I., Rosenwasser, R. H., Scott, P. A., & Wijdicks, E. F. (2007). Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*, *38*, 1655-1711.
- Al-Sadat, A., Sunbuli, M., & Chaturvedi, S. (2002). Use of intravenous heparin by North American neurologists: Do the data matter? *Stroke*,

- 33, 1574-1577.
- Alvarez-Sabin, J., Molina, C. A., Ribo, M., Arenillas, J. F., Montaner, J., Huertas, R., Santamarina, E., & Rubiera, M. (2004). Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: Risk stratification in relation to time to reperfusion. *Stroke*, *35*, 2493-2498.
- Bruno, A., Levine, S. R., Frankel, M. R., Brott, T. G., Lin, Y., Tilley, B. C., Lyden, P. D., Broderick, J. P., Kwiatkowski, T. G., & Fineberg, S. E. (2002). Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*, *59*, 669-674.
- Cohen, R. A. (2004). ATVB in focus: Diabetic vascular disease: Pathophysiological mechanisms in the diabetic milieu and therapeutic implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *24*, 1340-1341.
- Cruikshank, M. K., Levine, M. N., Hirsh, J., Roberts, R., & Siguenza, M. (1991). A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med*, *151*, 333-337.
- Ferroni, P., Basili, S., Falco, A., & Davi, G. (2004). Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost*, *2*, 1282-1291.
- Freedman, M. D. (1992). Pharmacodynamics, clinical indications, and adverse effects of heparin. *J Clin Pharmacol*, *32*, 584-596.
- Gonzalez-Conejero, R., Fernandez-Cadenas, I., Iniesta, J. A., Marti-Fabregas, J., Obach, V., Alvarez-Sabin, J., Vicente, V., Corral, J., & Montaner, J. (2006). Role of fibrinogen levels and factor XIII V34L polymorphism in thrombolytic therapy in stroke patients. *Stroke*, *37*, 2288-2293.
- Hansen, H. R., Wolfs, J. L., Bruggemann, L., Sommeijer, D. W., Bevers, E., Hauer, A. D., Kuiper, J., Spek, C. A., Spronk, H. M., Reitsma, P. H., & ten Cate, H. (2007). Hyperglycemia accelerates arterial thrombus formation and attenuates the antithrombotic response to endotoxin in mice. *Blood Coagul Fibrinolysis*, *18*, 627-636.
- Hirsh, J., Dalen, J. E., Deykin, D., & Poller, L. (1992). Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, *102*(4 Suppl), 337S-351S.
- Laing, S. P., Swerdlow, A. J., Slater, S. D., Burden, A. C., Morris, A., Waugh, N. R., Gatling, W., Bingley, P. J., & Patterson, C. C. (2003). Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*, *46*, 760-765.
- Lindley, R. I., Wardlaw, J. M., Sandercock, P. A., Rimdusid, P., Lewis, S. C., Signorini, D. F., & Ricci, S. (2004). Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, *13*, 235-246.
- Marin, F., Roldan, V., Gonzalez-Conejero, R., & Corral, J. (2005). Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*, *3*, 357-364.
- Paciaroni, M., Agnelli, G., Micheli, S., & Caso, V. (2007). Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*, *38*, 423-430.
- Roden-Jullig, A., & Britton, M. (2000). Effectiveness of heparin treatment for progressing ischaemic stroke: Before and after study. *J Int Med*, *248*, 287-291.
- Sagesaka, T., Juen, H., & Kaibara, M. (2000). Anemia as a risk factor of hemorrhagic tendency during surgery. *J Obstet Gynaecol Res*, *26*, 103-109.
- Schmidt, W. P., Heuschmann, P., Taeger, D., Henningsen, H., Buecker-Nott, H. J., & Berger, K. (2004). Determinants of IV heparin treatment in patients with ischemic stroke. *Neurology*, *63*, 2407-2409.
- Song, H. J., & Jang, S. H. (2001). Use of heparin nomogram in acute ischemic stroke patients. *Ann Bull Bum-Suk Acad Sch Found*, *5*, 181-185.
- Stegenga, M. E., van der Crabben, S. N., Levi, M., de Vos, A. F., Tanck, M. W., Sauerwein, H. P., & van der Poll, T. (2006). Hyperglycemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinemia impairs fibrinolysis in healthy humans. *Diabetes*, *55*, 1807-1812.
- Sung, Y. H., Hwang, S. H., Yu, K. H., Lee, J. H., Min, Y. K., Cho, S. J., Chu, I. K., & Lee, B. C. (2003). Current usage pattern of intravenous heparin for acute ischemic stroke by neurologists in Korea. *Korean J Stroke*, *5*, 151-156.
- Tassies, D. (2006). Pharmacogenetics of antithrombotic drugs. *Curr Pharm Des*, *12*, 2425-2435.
- Toth, C., & Voll, C. (2002). Validation of a weight-based nomogram for the use of intravenous heparin in transient ischemic attack or stroke. *Stroke*, *33*, 670-674.
- Vaidyula, V. R., Rao, A. K., Mozzoli, M., Homko, C., Cheung, P., & Boden, G. (2006). Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on circulating tissue factor procoagulant activity and platelet CD40 ligand. *Diabetes*, *55*, 202-208.
- Valles, J., Santos, M. T., Aznar, J., Osa, A., Lago, A., Cosin, J., Sanchez, E., Broekman, M. J., & Marcus, A. J. (1998). Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: The effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation*, *97*, 350-355.
- Yoon, S. S., Heo, S. H., Park, K. J., Chang, H. J., Ahn, T. B., Chang, D. I., Chung, K. C., & Kwon, Y. D. (2005). The usage of intravenous heparin in acute ischemic stroke in 10 teaching hospitals. *J Korean Neurol Assoc*, *23*, 446-450.