

Recent Advances in Hemodialysis Therapy

한양대학교 의과대학 내과학교실

이 창 화

Hemodialysis anticoagulation

혈액투석 및 지속적인대체요법에서 혈액의 체외순환 경로는 반드시 필요하며, 이러한 체외순환 경로에 혈전이 생기는 것을 방지하기 위하여 다양한 항응고치료가 사용되고 있다.

출혈경향이 없는 환자에서는 heparin을 이용한 항응고요법이 일반적으로 심각한 문제없이 시행 가능하지만 출혈성경향이 있거나 현증 출혈이 있는 환자에서 heparin을 이용한 항응고요법은 여러가지 제한점이 있다. 이에 heparin을 사용하지 않거나 최소량의 heparin만으로 항응고 효과를 기대하기도 하지만 여전히 부족한 면이 있어 다른 대안을 찾는 노력이 계속되어 왔다.

이러한 방법으로 heparin을 혈액이 투석막을 통과하기 전에 주입하고 통과한 후에는 protamine을 투여하여 heparin의 전신적인 작용을 방지하는 국소항응고요법이 일찌기 시도되었으나 투석이 끝난 후에 생기는 rebound bleeding의 위험이 커서 임상에서 실제로 시도되는 경우는 드물다. 또 다른 국소항응고요법으로 현재에도 많이 시도되는 방법이 citrate를 이용한 국소항응고요법이다. 이 방법은 체외순환의 동맥측으로 citrate를 주입하여 calcium 농도를 낮추어서 혈전이 생기는 것을 방지하고 정맥측에서 calcium을 투여하여 체내에 들어가는 혈액은 적당한 calcium 농도를 유지하도록하여 전신적인 항응고효과는 없애주는 방법이다. Citrate를 이용한 국소항응고요법은 여러 보고에서 heparin을 이용한 방법보다 우수한 항응고효과와 적은 부작용으로 좋은 방법이라고 권장되고 있다. 그러나 이는 세밀한 calcium 농도 monitoring이 필요하고 드물지 않게 저칼슘혈증이나 고칼슘혈증이 생기고, citrate가 간에서 대사되어 bicarbonate가 생성되면서 metabolic alkalosis가 유발될 수 있다는 단점이 있어 기관 내부에 검사실을 운영 중인 곳이 아니라면 시도하기가 그리 용이하지는 않다. 이러한 citrate를 이용한 국소항응고요법은 여러가지 이유로 현재 출혈이 있거나 출혈경향이 있는 중환자에서 지속적인대체요법을 시행하는 경우에 의료진의 관심이 충분하다면 우수한 방법이라고 생각된다.

현재 국내에서 출혈성경향이 있거나 출혈이 있는 환자에서 citrate를 이용한 국소항응고요법보다 많이 사용되고 있는 국소항응고요법이 prostacyclin을 이용한 국소항응고요법이다. 잘알려진 바대로 arachidonic metabolite prostacyclin은 혈관확장 효과 및 혈소판의 응집을 막는 효과가 있으면서 endothelial smooth muscle에서 빠르게 대사가 되기 때문에 반감기가 3-5분 정도에 불과하다. 이에 혈액의 체외순환경로에 prostacyclin을 일정한 속도로 주입하면 국소항응고효과를 얻을 수 있다. 부작용으로 저혈압이나 현훈, 얼굴의 홍조가 생기기도 하지만 현재 국내에서 많이 사용되는 Nafamostat는 저혈압을 일으키는 효과가 거의 제거된 약물이거나 비교적 안전하게 사용하고 있다. 그러나 적절한 용량으로 주입되어 혈액응고검사 (aPTT) 결과도 적절하다고 판단되더라도 응고의 빈도가 높으며, polyacrylonitrile을 사용한 투석막에 nafamostat가 흡착되어 특정한 투석막은 사용할 수가 없다. 또한 미국에서는 아직 사용하지 않고 있고 가격이 heparin이나 citrate에 비하여 매우 비싸다는 단점이 있다.

이외에도 low molecular heparin이 heparin보다 thrombin에 덜 영향을 주기 때문에 출혈경향이 있는 환자에서 잇점이 있을 것으로 기대하고 사용하는 경우도 있으나 기대만큼 좋은 결과를 보이지는 않는 것으로 알려져 있다. Heparin induced thrombocytopenia가 있는 경우에도 low molecular heparin이 크게 도움이 되지 않는 것을 알려져 있다.

현시점에서 혈액투석이나 지속적인대체요법이 필요하지만 출혈경향이나 현증 출혈 등의 이유로 heparin을 사용하기가 용이하지 않은 경우에는 heparin을 사용하지 않고 생리식염수로 15분에서 30분 간격으로 씻어주는 방법이 무난할 것으로 생각되고, 필요한 경우 검사실 접근이 바로 가능하다면 citrate를 이용한 국소항응고요법도 무난하다고 생각된다.

Citrate hemodialysis

Acetate 대신에 citrate를 사용한 투석액을 사용하여 혈액투석을 하는 방법이다. 혈액투석이나 지속적신대체요법에서 citrate를 이용한 항응고요법은 citrate가 직접 혈액에 섞이면서 calcium 농도를 줄여서 항응고효과를 얻는 방법이고, citrate dialysis는 투석액에 혼합된 citrate가 투석막에서 혈액과 접촉하면서 항응고 효과를 얻는 방법이다. 이는 calcium농도에 영향을 주어서 항응고 효과를 보는 것은 마찬가지이나 실제에서는 증상을 유발할 정도의 저칼슘혈증을 유발하는 경우는 드물고 투석액에 포함된 acetate의 단점을 일부 보완할 수 있다고 알려져 있다. 이러한 citrate dialysate는 미국에서 사용 중이며 국내기 업에서도 개발되어 현재 사용이 가능하다.

Citrate dialysis는 아직 충분한 임상경험이 부족하지만, 현재까지의 자료를 참고하면 일반 투석액을 사용한 것과 거의 비슷한 결과를 보이고 일부에서는 투석적절도를 개선시키는 효과도 기대할 수도 있다고 하였다.

참 고 문 헌

- 1) Janssen MJ, Huijgens PC, Bouman AA, et al. Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1228.
- 2) Apsner R, Buchmayer H, Gruber D, Sunder-Plassmann G. Citrate for long-term hemodialysis: prospective study of 1,009 consecutive high-flux treatments in 59 patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:557.
- 3) Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3192.
- 4) Evenepoel P, Dejjagere T, Verhamme P, et al. Heparin-coated polyacrylonitrile membrane versus regional citrate anticoagulation: a prospective randomized study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding. *Am J Kidney Dis* 2007;49:642.
- 5) Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005;67:2361.
- 6) Hanevold C, Lu S, Yonekawa K. Utility of citrate dialysate in management of acute kidney injury in children. *Hemodialysis International* 2010;14:S2-S6
- 7) Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Kindgen-Milles D, Neumayer HH. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 2009 Vol. 37, No. 6
- 8) Yuk-Lun Cheng¹, Alex W. Yu¹, Kwong-Yuen Tsang¹, Dilip H. Shah², Carl M. Kjellstrand². Anticoagulation during haemodialysis using a citrate-enriched dialysate: a feasibility study. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26:641-646.
- 9) Heleen M. Oudemans-van Straaten Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in the critically ill. *Blood Purif* 2010;29:191-196
- 10) Azra Bihorac and Edward A. Ross. Continuous Venovenous Hemofiltration With Citrate-Based Replacement Fluid: Efficacy, Safety, and Impact on Nutrition. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 46, No 5 (November), 2005: pp 908-918