

혈액투석을 위한 항응고요법

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 내과

하 성 규

서 론

말기신부전 환자에서 혈소판 기능 장애로 인하여 혈소판의 유착과 응집이 감소되어 있는데도 불구하고 투석막과 혈장의 상호작용으로 응고계가 활성화되어 체외 순환회로에 혈전이 형성되고 결과적으로 투석기의 기능장애를 일으킨다. 혈액투석기의 혈전형성능은 투석기의 성분, 표면의 전하, 표면적, 모양 등에 의해서 결정된다. 또한 투석기의 혈전형성 경향은 투석기를 통과하는 혈류속도, 체외 순환회로의 재순환 정도, 한외여과량, blood line의 길이, 직경, 성분 등에 의해서 영향을 받는다. 혈전형성에 영향을 주는 환자 자체의 변수들로는 심부전증의 존재 유무, 영양장애, 신생물, 수혈, 동반된 혈액응고장애들 예를들면, 범발성혈관내응고장애, warfarin 치료, 간 혈액응고인자 합성장애 등이 있다¹⁾. 혈액투석을 하는 동안 체외 순환회로에 혈액 응고가 생기는 것을 막기 위해서 적절한 항응고 요법이 필요한데 이러한 목적으로 보통 헤파린을 많이 사용하고 있다. 헤파린은 혈액투석 환자의 항응고제로 이상적인 것은 아니나 일반적으로 많이 사용되고 있다. 혈액 투석시 헤파린을 충분히 사용하여도 혈전이 형성될수 있으며, 혈전이 발생하는 이유는 혈소판이 외부 이물질 표면에 접촉하게 되면 혈소판에서 혈전 형성을 촉진하는 물질이 분비되면서 혈전 형성을 촉진한다. 헤파린은 D-glucosamine과 hexuronic acid가 번갈아 배열되어 이루어진 강한 음전하를 가지고 있는 mucopolysaccharide로 분자의 크기가 2,000에서 4,000(평균 15,000-18,000) 달톤 사이의 물질들이 섞여 있는데 항응고 작용은 헤파린의 분자량과 밀접한 관계가 있다²⁾. 일반적으로 사용하는 헤파린은 분자량이 커서 투석기에서 빠져나가지 않으며, 값이 싸고, 쉽게 투여할 수 있고, 감시가 간편하며, 혈액에 주입하면 2-5분 내에 곧 작용이

나타나고, 반감기가 50분 정도로 짧아 주입을 멈추면 2-4시간 내에 작용이 사라지는 장점이 있어 혈액투석을 위한 항응고제로 가장 많이 사용하고 있다. 단점으로는 투석막에 혈소판이 달라붙는 것을 막지 못하므로 체외순환회로에 사용하기에 적절한 항응고제는 아니며, 출혈의 위험을 안고 있어 출혈성 경향이 있는 말기신부전 환자에게 위험 할 수도 있다. 투석 중 혈전생성을 막기 위해 항응고제를 사용하지만 역설적으로 요독증(uremia)은 그 자체로 출혈성 경향을 보인다. 그 원인은 완전히 밝혀 지지는 않았지만 대체로 출혈성 경향은 혈관 내피 세포에 비정상적인 혈소판 유착(adhesion)에 의한 것으로 생각된다^{3, 4)}. 빈혈교정을 위해 투여되는 erythropoietin이 bleeding time 및 혈소판 유착과 응집을 향상시키고^{5, 6)}, desmopressin 또한 von Willebrand factor를 증가시킴으로 인해 요독성 출혈성 경향을 호전시킨다고 알려져 있다⁷⁾. 따라서 투석중 과도한 항응고제 투여는 투석환자의 출혈성 경향을 악화시킬 수가 있으며, 침습적 시술후 출혈의 위험을 증가시키고, 위장관 출혈이나 치명적인 지주막하 출혈 혹은 뇌출혈 등의 위험성을 증가시킨다. 투석 환자는 출혈성 경향 뿐 아니라 혈전 형성의 가능성 또한 높다. 그 증거로 혈중 fibrinogen 농도의 상승, factor VII 활성도의 증가, fibrinolytic activity의 증가뿐 아니라, 응고 저해 물질인 antithrombin III와 free protein S의 감소로 인해 혈전 형성 가능성을 높이고 있다⁸⁻¹¹⁾. 따라서 투석 중 헤파린 투여가 부적절하게 이루어졌을 때 intrinsic coagulation pathway의 활성화가 이루어져 thrombin 형성과 fibrin clot 형성이 증가하게 되고 혈소판 유착과 활성화가 이어서 발생하게 된다. 이러한 혈액 응고계의 활성화는 혈관통로의 혈전 형성을 촉진하고 이러한 혈전 형성은 충분한 혈액투석을 시행하는데 장애물이 될 수 있다. 혈액투석 환자에서 항응고요법의 목표는 체외순환회로에 혈액응고가 생

기지 않으면서 환자에게 투석 도중이나 후에 출혈의 위험을 일으키지 않을 만큼의 적절한 항응고 작용을 성취하는 것이다. 그러나 혈액투석 환자의 헤파린 투여량은 환자마다 헤파린에 대한 옹고기전의 민감도 및 헤파린이 혈액에서 제거되는율이 다양하여 환자마다 각각 적절한 헤파린 주입량을 결정하는 것이 좋다. 유지 혈액투석을 시작하는 환자는 적절한 헤파린 투여량을 결정하기 위해서 처음 투석을 받기 시작하여 3회까지는 혈액투석 도중에 whole blood activated clotting time(WBACT) 또는 whole blood activated partial thromboplastin time(WBAPTT)을 연속 측정하여 헤파린 양을 결정하고, 매달 1번씩 정규 혈액투석시에 heparin/(ACT or APTT) profile을 검사하며, 혈액응고나 출혈성 경향이 생기면 heparin/(ACT or APTT) profile을 재 검사하고, 헤파린 주입법을 잘 지켜도 혈액응고가 생기면 환자의 혈소판 기능을 조사할 필요가 있다.

헤파린 및 기타 항응고제 투여 방법

현재 사용되고 있는 헤파린 투여 방법은 3가지가 있는데 1) 전신 혹은 분획 헤파린 주입법(systemic or fractional heparinization), 2) 국소 헤파린 주입법(regional heparinization), 3) 무 헤파린 주입법(no heparinization) 등이 있고, 이 외에 저분자량헤파린(low molecular weight heparin), citrate, prostacycline등을 투여하여 항응고 효과를 얻을수 있다.

1. 헤파린 투여방법

1) 전신 혹은 분획 헤파린 주입법

전신 헤파린 주입법은 가장 간단한 방법으로 투석 시작 전에 체중 Kg당 50-100U의 헤파린을 투여하고 시간당 1,000U을 bolus로 주는 방법이다. 목표 활성화응고시간(activated clotting time, ACT)은 대략 기저치의 50%가 더 연장되도록 유지한다. 분획 헤파린주입법은 전신 헤파린 주입법에 비해서 항응고 효과가 덜한데 투여 방법은 체중 Kg당 10-50U의 헤파린을 최초로 주고, 시간당 500-1,000U의 헤파린을 bolus로 투여한다. 목표 ACT를 기저치의 25%가 더 연장되도록 맞추는 것을 fractional heparinization, 15%가 더 연장되도록 맞추는 것을 tight

fractional heparinization이라 한다. 전신헤파린주입법은 출혈의 위험이 없는 안정된 혈액투석 환자에 적용되며, 분획 헤파린 주입법은 출혈의 위험이 있는 환자에서 사용될수 있다. 적은 용량의 전신 헤파린 사용은 출혈 성향이 높은 환자에서 비교적 효과적으로 사용될수 있다. 구체적으로 tight fractional heparinization은 매우 높은 출혈의 위험이 있는 환자에서 시행할수 있는데 매우 적은 양의 initial loading dose(10-25IU/Kg)와 적은량의 헤파린 infusion rate(11-22IU/Kg/hr) 또는 small intermittent dose가 권장된다^{12, 13}. 그러나 적은 용량의 heparin 투여는 같은 용량의 heparin을 투여하였어도 동일인에서 투여되는 날에 따라 clotting time이 $\pm 50\%$ 까지 다양하게 나타날 수 있어 출혈성 위험이 높은 경우에만 투여하는 것이 바람직하다^{14, 15}.

2) 국소 헤파린 주입법

출혈의 위험이 매우 높은 환자에서는 체외 순환회로에만 항응고요법을 시행하는 국소헤파린 요법이 시행될수 있는데, 투여방법으로는 최초로 500U의 헤파린을 주고 0.9% saline에 ml당 200U의 헤파린을 혼합하여 시간당 500-750U로 헤파린을 동맥 라인에 지속적으로 주입하고, 동시에 정맥 라인에 0.9% saline에 ml당 2mg의 프로타민을 혼합하여 시간당 3.75mg을 지속적으로 주입하여 헤파린을 중화하는 방법이다. 프로타민에 비해 헤파린의 반감기가 길므로 투석이 끝난 후에 추가로 50mg의 프로타민을 주입한다. 목표 ACT는 환자의 혈액내 ACT가 80-100초로 유지하고, 체외 순환회로의 ACT를 200-250초로 유지하는 것이 좋다. 국소헤파린 주입 후 헤파린 반동(heparin rebound) 현상이 생길수 있는데, 투석 종료시 ACT가 정상 이었던 경우에도 투석 종료후 2-4 시간후에 출혈성 경향이 나타날 수 있으며 투석 후 10시간까지 지속할 수 있다. 이러한 헤파린 반동 현상은 heparin-protamine 복합체가 망상내피세포계에서 분해되어 항응고제인 헤파린이 다시 순환계로 들어가서 발생하는 것으로 생각되고 있다. 헤파린을 중화하기 위해 대량의 프로타민을 사용한 경우에 프로타민 자체가 항응고 효과를 나타낼수 있으므로 주의를 요한다. 헤파린 사용량이 많아 혈액투석 종료 후에 ACT가 증가되어 있을 경우에 출혈의 위험이 있으면 프로타민을 정맥주사 할 수 있는데 대략 헤파린 100U당 1-1.5mg의 프로타민을 투여하며 일반적으로

계산된 양의 50%를 투여하고, 10분 내에 총 투여량이 50mg을 넘지 않도록 하는 것이 좋다. 시간이 허용되면 헤파린-프로타민 titration test를 시행하여 프로타민 투여량을 결정하는 것이 좋은데, 계산 방법은 투석 종료후 10ml의 혈액을 채취하여 여기에 프로타민을 소량씩 혼합하여 ACT가 정상으로 될 때까지 점적한 후 환자의 혈액량을 계산하여 총 투여될 프로타민의 양을 계산한다. 이 경우에도 계산된 양의 50%를 투여 하고 프로타민 titration을 한번 더 시행하는 것이 좋다. 전통적으로 출혈성 경향이 높은 환자에서 헤파린을 dialyzer 근위부에 투여하고, dialyzer 원위부에서 protamine을 투여하여 헤파린을 중화하는 국소 헤파린 주입법을 사용하여 왔다. 그러나 이러한 기술은 적은 양의 전신 헤파린투여법 보다 이점이 없는 관계로 최근 들어서는 점점 사용이 줄어들고 있다.

3) 무 헤파린 주입법

이 방법은 먼저 투석기를 3,000-5,000U의 헤파린이 포함된 0.45% saline 1L로 씻어낸 후 환자가 견딜수 있는 범위까지 혈류를 증가시켜서 투석을 시행하며(250-300mL/min), 매 15-30분마다 50mL의 식염수로 씻어준다. 이 방법은 많은 양의 한외여과가 필요한 경우, 혈류가 잘 안나올 경우, 투석 중에 혈액 체제를 투여할 경우 등에서는 도움이 되지 않는다. 이 방법은 출혈의 위험이 없는 반면 혈액응고가 생길 위험이 큰데, 이 두가지면의 중요도를 저울질하여 혈액의 응고 보다는 출혈의 위험이 더 큰 심각성을 지닐 때 이용될수 있다.

4) 저분자량헤파린 주입법

일반적으로 정제되지 않은 헤파린에 비해 정제된 저 분자량 헤파린은 분자량이 대략 4,000-5,000달톤으로 활성화된 응고인자 Xa의 억제제가 증가하고, thrombin의 억제는 감소한다. 저 분자량 헤파린은 antithrombin III와 높은 친화력이 있고, 응고인자 Xa와 XIIIa를 강력하게 억제하지만, thrombin과 응고인자 IX 및 XI에 대하여는 억제작용이 약하다. 따라서 보통 정제되지 않은 헤파린보다 PT 및 PTT가 약간 늘어 나는 정도이다. 정제되지 않은 헤파린은 투석막에 혈소판 응집을 증가시켜 혈중 혈소판수의 감소가 일어날 수 있는데 저 분자량 헤파린은 이러한 작용이 매우 적은 것으로 알려져 있다. 저 분자량 헤파린이 일반 헤파린에 비해 좋은 점은 출혈의 위험성

이 적고, 혈소판 감소증의 빈도가 적으며, 반감기가 길어서 일회 투여가 가능하다는 것이며, 논란의 여지가 있지만 환자들의 lipid profile의 호전을 가져온다는 보고들이 있다¹⁷⁻²⁰. 저 분자량 헤파린은 정제되지 않은 헤파린 사용에 비해 출혈의 위험이 적은 것으로 알려져 있으나 이러한 장점만으로 저 분자량 헤파린을 사용하는 것은 큰 이득이 되는 것 같지 않고 헤파린을 사용할 때 심한 혈소판 감소증이 동반되는 환자에서는 유용하게 사용될 수 있다. 이러한 장점에도 불구하고 값이 비싸다는 점과 긴 반감기로 조절이 어렵다는 문제가 저 분자량 헤파린이 폭넓게 사용되지 못하는 문제점으로 남아 있다. 저 분자량 헤파린의 효과는 정맥 압박시간(venous compression time)을 제거나, activated partial thromboplastin time (APTT), 투석기내의 혈전을 관찰거나, 때때로 anti-factor Xa 활성도를 재서 감시할 수 있는데, 마지막 검사 방법은 복잡하고 비용이 많이 들어서 통상적으로 사용하기는 어렵다. 안전하고 효과적인 저 분자량 헤파린 투여량 결정을 위해 Lai KN 등은 10명의 출혈의 위험이 큰 환자에서 조사하였는데 효과적인 투여량이 nadroparin 125 aXaU IC/kg로 보고한 바 있고²¹, Sagedal S 등에 의하면 dalteparin 70IU/kg 일회 bolus 투여로 혈액투석 중 투석기의 혈전 형성을 효과적으로 방지할 수 있다고 하였다²².

2. 기타 항응고제 투여방법

1) 국소적 citrate 주입법

헤파린 대신 항응고제로 citrate를 사용하여 국소적 citrate 주입법으로 투석을 시행할 수도 있다. 투석기로 들어 가기전 회로에 trisodium citrate를 주입하면 칼슘과 화합물을 형성하여 혈액 내 칼슘 농도가 낮아지고 혈액이 환자에게 들어가는 회로에 칼슘을 주입하여 환자 체내에 칼슘 농도가 떨어지지 않도록 한다. Trisodium citrate는 1/3이 투석기로 투석되고 나머지는 체내에서 빠르게 대사되어 중탄산이 형성되므로 alkalemia가 생길수 있다²³. 이러한 citrate anticoagulation은 헤파린 알러지가 있는 환자에게는 도움이 되지만, 저칼슘혈증, 고나트륨혈증, 대사성 알칼리증 등이 문제가 될 수 있으며, 극단적인 예로 칼슘농도를 적절히 조절하지 못하면 전해질 불균형으로 심정지까지 올 수 있다²⁴⁻²⁶. 이러한 국소적 주입법에 투석실 간호사가 익숙치 않을 경우에는 저

용량 헤파린 주입법에 비해 국소적 주입법이 장점이 없으며, 국소적 주입법이 헤파린에 의한 혈소판감소증, 프로타민에 대한 알러지 등으로 인해 사용할 수 없을 때 헤파린을 사용하지 않는 무 헤파린 주입법을 사용할 수 있다.

2) Prostanoids 주입법

혈관이완성 Prostaglandin인 PGI₂(eproprostenol), PGE₂(iloprost)는 혈관확장 및 혈소판 응집을 억제하는 효과가 있어 높은 출혈의 위험이 있는 환자에서 항응고 요법으로 사용될 수 있다. 반감기는 3-5분으로 매우 짧고 혈관 내피 평활근 세포에서 신속하게 대사된다. 항응고요법으로 4-8ng/kg/min의 속도로 투석기 회로에 주입하며 부작용으로는 저혈압, 안면홍조, 오심, 구토, 두통 등의 증상과 체외 투석기 회로에 혈액 응고를 흔히 관찰할 수 있다^{27, 28)}. 비용이 고가인 관계로 그 사용이 제한을 받고 있다.

3) Recombinant Hirudin 주입법

Hirudin은 thrombin에 의해서 유도된 fibrinogen clotting과 platelet aggregation을 억제한다. 헤파린과는 달리 내인성 cofactor인 antithrombin III가 필요 없으며, 혈소판을 자극하거나 응집을 일으키지 않아 thrombocytopenia나 thrombosis를 유발하지 않는다. 이 약물은 혈액투석 시작시 일회 bolus로 투여하며 헤파린보다 ACT의 연장을 덜 시킨다. 혈액투석 환자에서 반복사용시 반감기가 연장되어 출혈의 위험이 있다²⁹⁾.

4) Protease inhibitors(nafomostat mesilate, gabexate mesilate)

합성 protease 억제제들은 응고/섬유소용해 cascade와 혈소판응집 양자에 영향을 주며 체외 순환로에 충분한 항응고 효과를 나타내고 출혈의 합병증이 적은 것으로 알려져 있다. 이 약제는 임상에 응용하기 위해서는 더 많은 임상시험이 필요하다.

헤파린 양 결정법

1. 헤파린의 항응고 효과 측정

혈액투석 중 헤파린 용량을 결정하는 것은 투석의 중요한 부분을 차지하며, 적절한 헤파린 용량을 결정하기 위해서는 혈중 헤파린 농도를 측정하는 것이 필요하다. 투석 중 사용되는 헤파린은 혼합물 형태이며 international unit(IU)을 단위로 사용하고 표준화 되

어 있는데, 실제로 혈중 헤파린 농도를 측정하는 것은 실용적이지 못하다. 저 분자량 헤파린 투여시 anti-factor Xa 활성도를 이용하여 chromogenic assay로 헤파린 용량을 결정하는 경우를 제외하고는 대부분 헤파린 용량을 헤파린의 항응고 효과 판단의 척도로 사용한다³⁰⁾. 헤파린의 항응고 효과는 clot formation에 걸리는 시간을 측정함으로써 판단하게 되며, 이 결과는 수 분내에 확인할 수 있어 혈액 투석시 헤파린 양을 조절하는데 편리한 방법으로 이용되고 있다. 이러한 방법은 전혈(whole blood)과 활성화 물질을 혼합하여 응고를 촉진시켜 측정하는 방법으로 활성화 물질을 필요로 한다. 예를 들면 activated clotting time(ACT)는 kaolin, glass, diatomaceous earth 등이 활성화 물질로 요구되며, whole blood partial thromboplastin time(WBPTT)은 platelet factor 3 activity와 비슷한 phospholipid reagent를 활성화 물질로 사용한다. 이전에 사용하였던 방법들로 PTT와 Lee-White clotting time(LWCT) 측정이 있는데 대략 20-30분 정도의 시간이 소요되어 투석 중인 환자에게 사용하기는 적절하지 못한 방법이었다. 1988년 Clinical Laboratory Improvement Amendment(CLIA)에서 규정한 자동화 응고시간 측정방식(automated clotting time measurement systems)은 미국 내에서 투석 환자의 항응고제 평가 방법으로 손으로 직접 측정하는 WBPTT를 대신하게 되었다. 몇몇 자동화 응고시간 측정방법에서 활성화 물질 사용이나 응고형성 감지방법 등 이들의 원리는 비슷하지만 선택함에 있어서 몇 가지 고려해야될 점이 있다(Table 1). 또한 시스템 운영 방식에 따라 헤파린 양에 따른 응고시간의 차이가 있다. Fig. 1은 이 차이를 보여 주는 결과로 서로 다른 세가지의 자동화 시스템에서 헤파린 농도에 따른 ACT 측정값의 차이를 보여 준다³¹⁾. HemoTec와 TriMed 시스템은 헤파린 용량의 증가에 따라 비슷하게 ACT가 증가됨을 보이나, Hemochron 시스템은 ACT의 증가가 보다 덜 이루어짐을 알 수 있다. HemoTec과 TriMed 시스템은 헤파린의 농도가 0.5IU/mL일 때 ACT가 정상 기본 값보다 증가된 190sec였으나, Hemochron 시스템은 단지 75sec였다. Hemochron 시스템은 다른 두 시스템보다 결과를 신속히 알 수 있어 그 유용성을 보다 높이 인정받고 있지만, 헤파린 1unit 당 ACT 증가율이 높은 시

Table 1. Selection Criteria for Automated Clotting Time Systems

Magnitude of clotting time at clinically relevant concentrations of heparin
Sensitivity of the assay to changes in heparin concentration
Ease of use
Availability of quality assurance and proficiency testing program
Cost of consumables

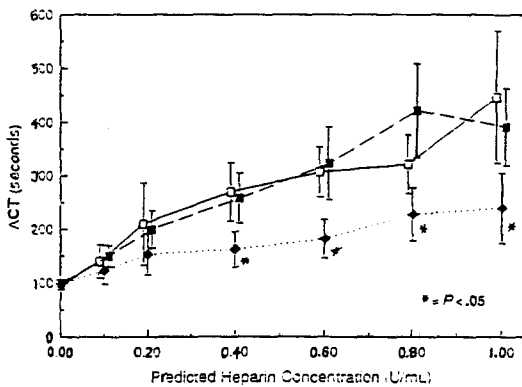


Fig. 1. Individual mean ACT responses of three different ACT test instruments at varying predicted heparin concentrations. Error bars represent standard deviation of plotted mean values.

□: HemoTec Automated coagulation Timer
 ■: TriMed ACTivator
 ◆: HemoChron 400System

시스템은 증가율이 낮은 시스템보다 헤파린 농도 사이의 차이를 구별하는데 민감도가 높은 장점이 있다.

2. 적절한 항응고 수준의 결정

목표로 하는 응고시간은 검사 방법이나 임상적 상황에 따라 달라지게 된다. 일반적으로 ACT가 기본 값보다 140-180%일 때 적절한 항응고 효과를 보인다. WBPTT 값으로는 기본 값보다 200-250% 정도로 증가 되었을 때가 적절하다. 그러나 환자가 출혈의 위험이 있을 때는 ACT는 기본 값보다 125-150%로 낮게 유지하는 것이 좋다. Fig. 2는 투석 중 적절한 항 응고의 정도를 보여주고 있다. Clotting time을 혈액투석 중에 일정하게 유지시키는 것은 출혈 및 응고를 막아 주는데 중요한 역할을 하며, 투석을 끝내는 시간이 가까와 짐에 따라 clotting time을

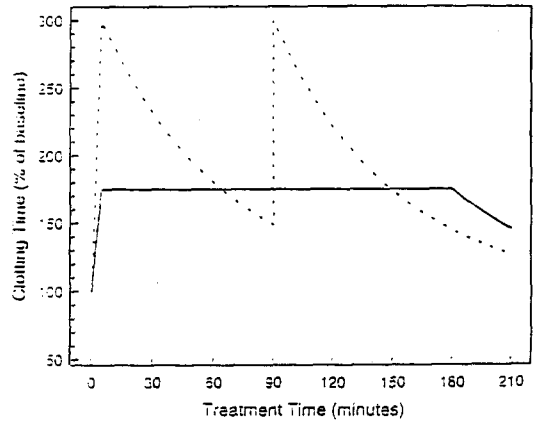


Fig. 2. Idealized anticoagulation profiles during hemodialysis. The solid line shows the clotting time profile obtained with a loading dose and constant infusion of heparin; the broken line shows the profile obtained with a loading dose and midtreatment bolus of heparin.

감소시켜서 투석이 끝나 access needle을 제거할 당시에 항 응고 효과가 미미한 정도로 남아 있게 하는 것이 필요하다. 이러한 점을 고려한다면 헤파린은 초기 loading dose를 투여하고 투석 중에는 지속적으로 infusion하는 방법이 좋다고 본다. 지속적으로 헤파린을 infusion 하는 방법과 달리 간헐적으로 bolus 투여하는 방법도 임상적으로 유용하게 사용할 수 있는데, 초기에 loading dose의 헤파린을 투여하고 투석 중에 1-수회에 걸쳐 bolus로 투여하는 방법이다. 이 방법은 간단하고 헤파린 infusion pump나 syringe가 필요없다는 점에서 그 장점이 있으나, Fig. 2에서 보여주는 것과 같이 일정한 정도의 clotting time을 유지하기가 어려워 투석 중 bleeding과 thrombosis에 대한 보다 더 세심한 관찰을 필요로 한다. 더불어 헤파린의 투여량은 제거율을 고려해서 투여되는데, Fig. 3은 헤파린 제거율과 clotting time과의 관계를 보여준다. 즉 헤파린 제거율이 높을 때는 당연하게도 under-heparinization의 기간이 길게되어 추가적인 헤파린 투여의 필요성이 더 높아진다.

3. 헤파린 용량의 결정

실제로 많은 혈액투석실에서는 투여되는 헤파린의 양을 환자 개개인에 따라 경험적으로 투여하거나 환자마다의 개인적 특성을 고려하지 않고 일정한 양의 헤파린을 균일하게 투여하는 경우가 대부분이다. 헤파

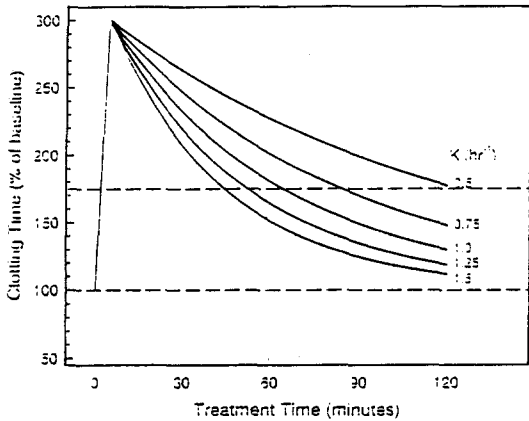


Fig. 3. Effect of increasing values of the elimination rate constant(K) on the level of anticoagulation following a single loading dose of heparin. The lower broken line represents the baseline clotting time; the upper broken line represents the desired level of anticoagulation during hemodialysis.

린 용량에 따른 약력동학적인 연구에 따르면 개개인에 따른 헤파린의 반응은 다양한 차이를 보이며 또한 환자마다의 경험적인 헤파린 투여는 만족스러운 결과를 가져올 수 없다는 보고들이 있다^{32, 33}).

1) 헤파린의 약력동학

헤파린은 대략 전혈 용적과 유사한 용적에 분포되어 있으며, elimination kinetics는 zero-kinetic과 first-order kinetic에 의한다고 알려져 있다³⁴. ESRD 환자에서 헤파린의 반감기는 대개 지연되어 있으며³⁵, 반감기 및 분포용적(volume of distribution), 헤파린 제거율은 투석 중인 환자에서 상당히 다양하게 나타난다³³. 헤파린의 항응고 활성도에 대한 약력동학적인 연구결과들은 서로 상이한 결과들을 보이는데, 이는 분포용적은 대략 혈장용적과 비슷하나 제거되는 것은 first-order kinetics²⁶나 zero-kinetics와 first-order kinetics의 혼합 형태로 나타나기 때문이다³⁷. 그런데 혼합물인 헤파린 성분 중 일부만이 anticoagulant activity를 가지고 있고, 이 항응고 효과는 antithrombin III와 같은 endogenous protein과 관련이 있다는 점과 투석 환자에서 헤파린의 therapeutic range가 좁다는 점을 감안하면, zero-order kinetic에 의한 헤파린 제거는 미미하고 first-order kinetics에 의해 제거된다고 생각된다³³.

2) 혈액투석 환자의 헤파린 용량 결정에 있어서 약력동학적 모델

헤파린은 항응고 활성도를 비교적 쉽게 측정할 수 있다는 점에서 관심을 끌어 왔으며, 약력동학적인 모델은 혈장에서 single pool distribution과 first-order elimination이라는 가정에 기초를 두고 있다. 헤파린을 bolus로 혈관내에 투여하게 되면 3분 내에 순환 혈장 내에 고루 분포하게 된다. 헤파린의 항응고 효과의 정도는 WBAPTT로 빠르고 정확하게 측정할 수가 있는데, WBAPTT의 연장되는 정도 즉 항응고 반응은 R값(seconds)으로 표현되고, 이 값은 순환 혈장용적에 분포하고 있는 헤파린 용량 D값(units)과 선상 연관성이 있다. 또한 단위 헤파린 투여당 WBAPTT가 연장되는 정도를 S(sensitivity parameter)로 표현하면 다음과 같은 공식이 성립된다.

$$R_0 = \text{WBAPTT}(\text{헤파린 loading 후 3분}) - \text{Baseline WBAPTT} \quad (\text{공식 1})$$

$$S = R/D = R_0/D_L \quad (\text{공식 2})$$

R₀: 헤파린 loading 후 계산된 R 값

D_L: 헤파린 loading dose

헤파린을 지속적으로 투여하면서 first-order kinetic에 의해 제거된다고 할때

$$d(VC)/dt = I_R - kC \quad (\text{공식 3})$$

V: distribution volume

C: plasma concentration

I_R: constant infusion rate

k: clearance

어느 주어진 시간에 순환하는 헤파린의 양을 Dt, 헤파린이 분포하는 혈장 용적을 V_p라 할 때

$$Dt = Ct V_p \quad (\text{공식 4})$$

여기서 제거상수 K=k/V_p라고 하면 공식 3은 다음과 같이 표현된다

$$dDt/dt = I_R - KDt \quad (\text{공식 5})$$

만약 혈장 용적이 거의 변화가 없다고 한다면 K는 상수로 볼 수 있고, 공식 5를 시간에 대해 적분하면 다음과 같은 공식들(공식 6, 7)이 성립된다.

$$Dt = D_0 \exp(-Kt) + I_R(1 - \exp(-Kt))/K \quad (\text{공식 6})$$

또는

$$Rt = R_0 \exp(-Kt) + I_RS(1 - \exp(-Kt))/K \quad (\text{공식 7})$$

일반적으로 통상적인 혈액투석을 WBAPTT가 140 +/- 20sec에서 시행한다고 할 경우에 기저 WBP-

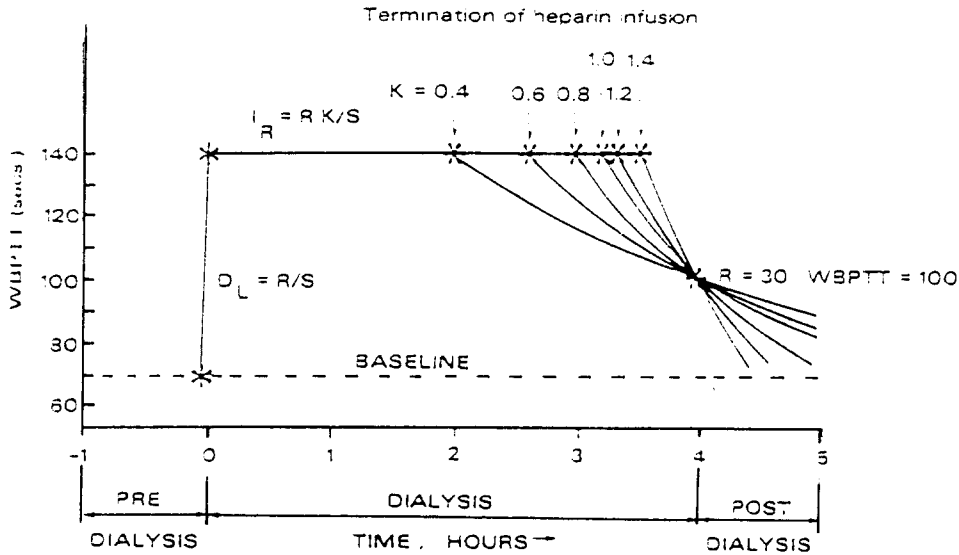


Fig. 4. Idealized anticoagulation during hemodialysis.

TT를 65-85sec라 하면, 공식 1에서 요구되는 R값의 범위는 55-75sec가 될 것이다. 적절한 항응고요법을 위해서 요구되는 R값(desired response, Rd)을 선택하는 것은 비교적 쉬우며, 환자에게서 측정된 S값을 근거로해서 부하용량은 $R_0 = R_t (=R_d)$ 가 되게끔 투여한다. 결과적으로 공식 7은 다음과 같이 정리할 수 있다.

$$\begin{aligned}
 R_d &= R_d \exp(-Kt) + I_R S / K - I_R S \exp(-Kt) / K \\
 R_d(1 - \exp(-Kt)) &= I_R S / K(1 - \exp(-Kt)) \\
 R_d &= I_R S / K \text{ or } I_R = R_d K / S \quad (\text{공식 8})
 \end{aligned}$$

공식 8에서 보면 적절한 항응고 요법을 시행하기 위해서 필요한 것은 환자의 S값과 제거상수(elimination constant) K를 알면 된다.

헤파린의 제거상수 K는 초기 헤파린 bolus 투여 후 S값을 구하므로써 측정할 수 있는데, 공식 8에서 K는 초기에 $I_R S / R_0$ 에 맞추어져 있고, 어느 주어진 시간에서의 R값 R_t 는 일반적으로 R_0 측정 후 1시간 후에 측정한다.

투석의 종료 시점에서는 헤파린의 항응고 효과를 최대한으로 줄여서 access needle를 제거하였을 경우에 출혈이 과도하게 되지 않도록 해야 할 것이다. 일반적으로 투석 종료 후 R값(R_{end})은 WBPTT가 110sec 정도가 적절한 것으로 알려져 있다.

공식 7에서 $I_R = 0$ 로 하고 공식을 재배치하면

$$\begin{aligned}
 R_t &= R_0 \exp(-Kt) \\
 \ln R_t &= \ln R_0 + \ln \exp(-Kt) \\
 Kt &= \ln R_0 - \ln R_t = \ln(R_0/R_t) \\
 t &= \ln(R_0/R_t) / K \quad (\text{공식 9})
 \end{aligned}$$

여기에서 투석 종료 전에 헤파린 infusion을 중단하는 시간을 t_{dc} 라 하면 K를 알고, R_{ss} (steady state response), R_{end} 를 설정하면 구할수 있다.

공식 9를 재정리 하면

$$t_{dc} = \ln(R_{ss}/R_{end}) / K \quad (\text{공식 10})$$

Fig. 4는 혈액투석 중에 이상적인 항응고요법을 나타내는 것으로 헤파린 infusion을 중단하였을 때 제거상수 K의 변화의 범위를 0.4에서 1.4 hour⁻¹, baseline WBPTT를 70sec, desired WBPTT를 140sec, end-dialysis WBPTT를 110sec에 맞추었을 때 보여지는 곡선이다.

상기한 공식을 이용하여 S, K, t_{dc} , 적절한 헤파린의 loading 및 infusion dose를 쉽게 구할 수 있는 nomogram을 얻을수 있다.

3) 헤파린 용량의 계산(Calculating the heparin doses) 예

Baseline ACT 혹은 WBPTT를 구하기 위해 혈관통로에 needling 하자마자 혈액 검체를 채취한다. Loading 된 헤파린은 3분이 되어서야 혈장 내에 균일한 분포를 보이게 되므로 두 번째 ACT 혹은 WBPTT를 측정할 혈액 검체를 이때에 채취한다. 이

후 매시간 마다 ACT 혹은 WBPTT를 검사한다. Baseline과 loading dose 투여 3분 후 검사로 S값을 측정하고 K값은 공식 7을 변형하여 다음과 같이 구할 수 있다.

$$K = I_R S (1 - \exp(-Kt)) / Rt - R_0 \exp(-Kt) \quad (\text{공식 11})$$

예 1) Baseline ACT 113sec

1,875IU heparin loading 3분 후

ACT 175sec

$$S = (175\text{seconds} - 113\text{seconds}) / 1,875\text{IU} = 0.033\text{seconds/IU}$$

$$I_R = 1,250\text{IU/hour}$$

$$t = 1\text{hr}$$

$$R_t = 48\text{seconds}$$

$$R_0 = 42\text{seconds}$$

K=1.0 hour⁻¹(initial estimate)일 때

second estimate K'는 공식 11에 의해서 다음과 같이 계산할 수 있다. K'=1,250×0.033×(1-e^{-1.0×1})/(48-42×e^{-1.0×1})=0.80 hour⁻¹이 된다.

예 2) 계산하여 얻은 S값 및 평균 제거율 상수 K값을 이용하여 loading dose와 infusion

rate를 아래와 같이 얻을 수 있다.

$$\text{Loading dose} = \text{desired increase in clotting time} / S$$

$$\text{Infusion rate} = \text{desired increase in clotting time} \times K / S$$

예를 들면, clotting time을 70sec 만큼 증가시키 고자 할 때,

$$S = 0.033\text{sec/IU}, \text{ 평균 제거율상수 } K = 0.92 \text{ hour}^{-1}$$

loading dose는 70/0.033=2,121IU이 되고, infusion rate는 70×0.92/0.033=1,951IU/hour이 된다.

4. 약력동학적 모델이 없이 헤파린 용량을 평가하는 방법

약력동학적 모델은 heparin 용량결정의 좋은 방법으로 modeling data 없이 heparin의 용량결정이 필요할 때 많은 환자에서의 경험적인 것이 용량결정의 지침이 될 수 있다. 많은 환자들에게서 약력동학적 모델은 적절한 항응고제의 농도에 도달하기 위한 항응고제 용량과 model parameters를 보여준다^{32, 33}.

Fig. 5는 160명의 투석환자에서 baseline의 250%의 WBPTT를 이루는데 필요한 헤파린 용량과 S값, K

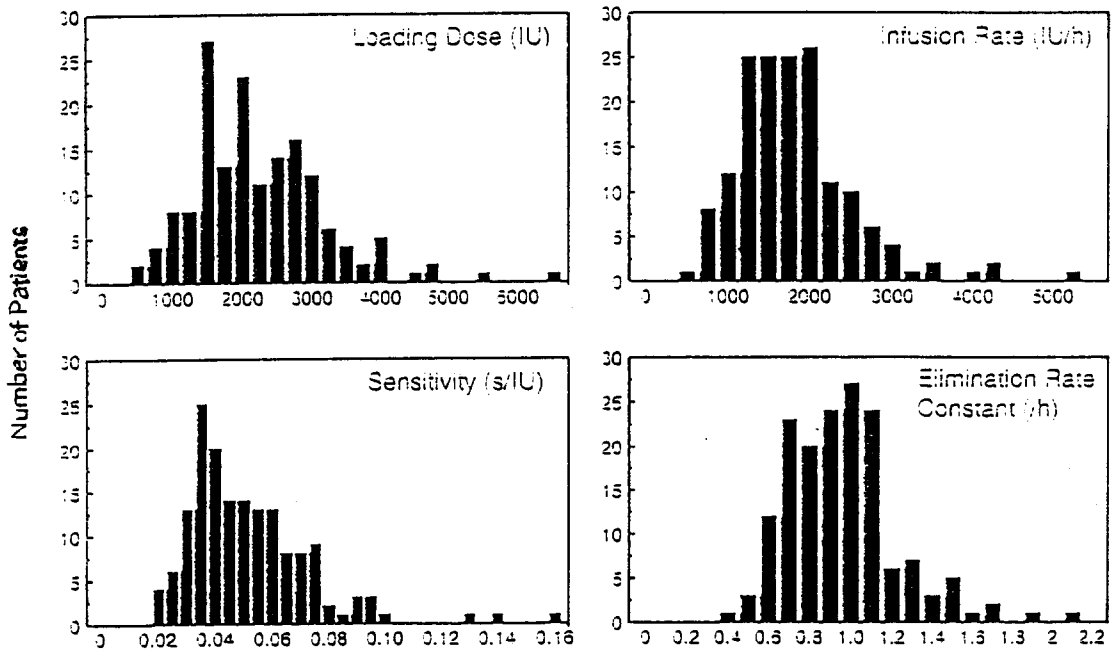


Fig. 5. Variability in sensitivity and elimination rate constant, and the doses of heparin required to produce an intradialytic WBPTT of 250% of the baseline value in 160 hemodialysis patients.

값의 다양성을 보여준다. 헤파린의 loading dose와 infusion rate가 각각 400-6,500IU 및 500-5,250 IU/hr로 다양하다. 헤파린에 대한 민감성을 나타내는 S값은 체중과 연관성이 좋다³⁸⁾. 그러나 투석환자에서는 정상인에 비해 그 연관성이 약하다고 알려져 있는데, 이는 아마도 헤마토크릿의 넓은 분포와 체내 수분 분포 정도의 차이 때문이라고 생각된다. Low CL 등의 주장에 의하면 혈액투석에서 초기 loading dose로 20-30IU/Kg의 헤파린 투여가 적당하다고 한다³⁹⁾. 반면에 현재까지 제거율 상수인 K값을 평가하는 방법이 없고, K값과 체중과는 연관성이 없다고 알려져 있다. K값을 예측할 수 있는 인자가 없는 상황에서 대부분의 환자들에게 평균 infusion rate를 사용하는 것은 비교적 적절하다고 보며, 일단 평균 infusion rate인 1,500-2,000IU/hr의 헤파린을 투여하고 clotting time을 반복 측정하여 infusion rate를 재 설정하는 것이 적당하다.

충분한 항응고 효과를 저해하는 인자들

약력동학적 모델로 개개인 마다의 개별적인 헤파린 용량을 정할 수 있지만 그 결과가 만족스럽지 못할 때가 많다. 즉 투석 중 응고나 needle puncture site에서 출혈이 지속되는 등의 문제가 발생하는데 대개 이러한 결과는 환자와 연관되거나 기술적인 문제에 기인한다.

1. 환자와 연관된 문제들

헤파린은 antithrombin-III(AT-III)를 통해서 영향을 미친다. 따라서 AT-III 결핍환자에서는 헤파린이 만족스러운 효과를 나타내지 못한다. 대체적으로 AT-III는 혈액투석환자에게서 약간 감소되어 있으나^{40, 41)} 심한 AT-III 결핍환자는 드물며, AT-III 결핍이 투석중 혈액응고의 주요한 원인으로 보기는 어렵다. 환자에게 동반된 질환으로 인하여 헤파린 제거에 영향을 미치는 경우 이에 따라 혈액응고 상태가 변화게 된다. 예를 들면 현재 감염이 있는 환자에서 만약 clotting time이 target range보다 낮을 때 일시적으로 heparin infusion을 올리는 것이 좋다. 헤파린은 여러가지 약물과 상호 작용을 갖는다⁴²⁾. 그러나 nitroglycerin 이 외에는 헤파린의 항응고 효과에 영향을 크게 미치는 약물은 많지 않다. 흡연은 헤파

Table 2. Problems in Therapy Delivery that may Result in Inadequate Anticoagulation or Failure to Prevent Clotting or Bleeding

Errors in administration of the heparin dose
Heparin dose drawn up incorrectly
Insufficient time allowed for loading dose to distribute
Failure to deliver the prescribed constant infusion of heparin
Problems associated with the blood circuit
Failure to adequately prime the dialyzer
Excessive turbulence in the arterial drip chamber
Excessive recirculation
Failure to rotate needle sites

린 제거율을 높이며, 혈액투석환자에서 흡연 과거력 또한 헤파린 제거율에 의미있게 영향을 미친다⁴³⁾. Erythropoietin을 사용하는 환자는 dialyzer clotting을 방지하기 위해 더 많은 용량의 헤파린이 요구된다⁴⁴⁾. 헤파린 요구량의 증가는 요독증에 의한 혈액응고 이상을 호전시킴으로 인한 것인지 혹은 erythropoietin 투여에 의한 헤마토크릿 증가와 관련이 있는지는 불명확하다. 이유야 어찌되었건, erythropoietin 치료 시작과 더불어 항응고제 사용 용량을 증가시키는 것은 필요하다.

2. 항응고제 투여에 있어서 기술적인 문제들

적절하게 항응고제를 투여하고 있다고 생각되는 안정된 환자에서 간혹 혈액응고가 되는 경우가 있다. 보통 이러한 경우는 부적절한 헤파린의 사용보다는 기술적인 문제로 인한 경우가 대부분이다. Table 2는 헤파린 투여시 나타날 수 있는 주된 문제를 열거한 표이다. 헤파린 loading dose를 주고나서 헤파린이 혈액 내에 도달하도록 충분한 양의 saline을 사용하여야 한다. 헤파린이 체외 순환이 시작되기 전에, plasma에 분포하는데 3-5분이 필요한데 이러한 과정에서 투석 첫 1분 동안에 unheparinized blood가 투석기에 들어가서 응고 될 수 있다. 한번 loading dose가 들어간 후 바로 constant infusion이 되지 않을 때 clotting time이 줄어들 수 있다. 또한 적절한 시간에 heparin 투여가 방해되는 요인이 몇가지 있다. 투석시작 첫 30분 동안에 saline이나 공기가 들어가는 것을 막기위해서 heparin syringe에서 blood

line까지 헤파린 priming을 충분히 시행해야 하며, 더불어 line은 가급적 clamp한 상태로 두지 말아야 한다. 대부분 헤파린 펌프는 최대압력의 범위를 가지고 있는데 이 압력이 넘어 가면 헤파린이 정확하게 투여가 되지 않는다. 투석 혈류 속도가 빠르거나, 헤마토크릿이 높거나, small sized needle을 사용할 경우 펌프 압력이 올라가게 되는데, post-blood-pump 압력은 400mmHg를 넘지 말아야 한다. Priming 과정에서 공기는 모두 제거되어야 하며, dialysis 동안 drip chamber에서 과도한 와류가 생길 수 있는 조건은 피하여야 한다. 공기가 있으면 혈액 응고가 될 수 있으며 특히 와류와 거품형성은 깊은 관련을 갖는다. Vascular access에서 recirculation 양이 증가하면 적절한 clotting time을 유지한다 하여도 혈액응고가 될 수 있다. 이는 혈액이 투석막을 통과하면 초여과가 일어나 hemoconcentration이 되기 때문이다. 즉 초여과로 인해 헤마토크릿이 증가된 피가 access로 가서 recirculation 되면 투석막으로 다시 들어와 투석막의 헤마토크릿이 체내의 헤마토크릿보다 증가하게 된다. 예를들면 부주의로 arterial access needle이 venous needle의 아랫 방향에 위치하고 게다가 초여과의 양을 많이 걸어줄 상황이라면, hematocrit이 60% 이상까지도 증가될 수 있고 이러한 조건이라면 투석막의 응고를 피할 수가 없게 된다. 투석후에 access needle site의 지혈이 지연되는 것은 보통 과도한 항응고제 사용 때문이다. 대개는 항응고제의 양이 지혈 방해의 주된 원인이 되지만 venipuncture 기술과 같이 물리적인 문제도 주된 요인이 된다. 특히 인공혈관을 사용하는 경우 한 부위만을 집중적으로 needling 하는 경우 인공혈관의 손상이 오고 헤파린 양과 관계없이 출혈이 멈추지 않을 수 있다.

투석환자의 항응고 요법 지침

투석환자의 항응고 요법은 환자 개개인의 출혈 위험도에 따라서 개별화해야 하며 투석 회로안에 혈전이 생기는 위험성은 이차적인 문제이다. 투석환자에 동반된 여러 가지 상황에 따라서 항응고요법을 시행하는 지침은 다음과 같다.

1) 출혈이 있는 환자, 출혈의 위험성이 큰 환자, 혈액응고 장애가 있는 환자, 대수술(major surgery)

후 7일 이내인 환자, 두개강 내 수술 후 14일 이내인 환자, 내장기 생검 후 72시간 이내인 환자, 심낭염이 동반된 환자들에서는 무 헤파린 혹은 국소 헤파린 주입법을 사용하는 것이 좋다.

2) 대수술 후 7일 이상 경과한 환자, 생검후 72시간이 경과한 환자, 소수술후 72시간 내에 있는 환자들에서는 분획 헤파린 주입법이 좋고, 이들이 만약 분획 헤파린 주입법을 사용하고 있었다면 전신 헤파린 주입법 사용이 가능하다.

3) 투석 후 8시간 이내에 대수술이 예정되는 환자는 무 헤파린 주입법 혹은 tight fractional heparinization으로 투석을 시행하여야 한다. 투석 후 8시간 이내에 소수술을 시행할 경우는 분획 헤파린 주입법을 사용하는 것이 좋다.

요 약

헤파린에 대한 항응고반응은 사람마다 다양하고 개인적 차이가 있으므로 투석 중에 출혈의 부작용과 체외순환의 응고의 적절한 균형유지를 위해서는 적절한 헤파린 용량의 설정이 필요하다. 이러한 목적달성을 위해 pharmacodynamic model과 clotting time을 이용하여 헤파린의 적절한 loading dose와 infusion rate의 설정이 필요하다. 왜냐하면 clotting time은 측정방법에 따라서 차이가 있기 때문에, baseline clotting time 및 요구되는 therapeutic range의 설정에 있어서 매우 주의를 요한다. Pharmacodynamic model을 이용하여 주의깊게 헤파린의 용량을 결정하였음에도 불구하고 anticoagulation이 부적절한 경우가 발생되면 헤파린 투여방법의 오류, 투석막의 부적절한 priming, access의 문제점 등 가능한 모든 요인들에 대해서 재검토 해 보아야 한다.

참 고 문 헌

- 1) Lazarus JM, Denker BM, Owen WF Jr.: Hemodialysis. In: Brenner BM Ed. The Kidney 5th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company pp. 2433-2434, 1996
- 2) Olbricht C, Lonnemann G, Frei U, Koch K-M: Hemodialysis, hemofiltration, and complications of technique. In: Davidson AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, Kerr DN, Ritz E, and Winearls CG

- Eds. Oxford textbook of clinical nephrology. 2nd Ed. Oxford: Oxford University Press pp. 2035-2036, 1998
- 3) Jubelirer SJ: Hemostatic abnormalities in renal disease. *Am J Kidney Dis* 5:219-225, 1985
 - 4) EberstME, Berkowitz LR: Hemostasis in renal disease: Pathophysiology and management. *Am J Med* 4:129-143, 1994
 - 5) Vigano G, Benigni A, Mendogni D, et al: Recombinant human erythropoietin to correct uremic bleeding. *Am J Kidney Dis* 18:44-49, 1991
 - 6) Akizawa T, Kinugasa E, Kitaoka T, Koshikawa S: Effect of recombinant human erythropoietin and correction of anemia on platelet function in hemodialysis patients. *Nephron* 58:400-406, 1991
 - 7) Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, et al: Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 308:8-12, 1983
 - 9) Nakamura Y, Chida Y, Tomura S: Enhanced coagulation-fibrinolysis in patients on regular hemodialysis treatment. *Nephron* 58:201-204, 1991
 - 10) Vaziri ND, Gonzales EC, Wang J, Said S: Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: Effect of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 23:828-835, 1994
 - 11) Kario K, Matsuo T, Yamada T, et al: Factor VII hyperactivity in chronic dialysis patients. *Thromb Res* 67:105-113, 1992
 - 12) Swartz RD, Port FK: Preventing hemorrhage in high risk hemodialysis: Regional versus low-dose heparin. *Kidney Int* 16:513-518, 1979
 - 13) Swartz RD: Hemorrhage during high-risk hemodialysis using controlled heparinization. *Nephron* 28:65-69, 1981
 - 14) Gotch FA, Keen ML: Precise control of minimal heparinization for high bleeding risk hemodialysis. *ASAIO Trans* 23:168-175, 1977
 - 15) Ward RA: Effects of hemodialysis on coagulation and platelets: are we measuring membrane biocompatibility? *Nephrol Dial Transplant* 10(suppl 10):S12-S17, 1995
 - 17) Grau E, Siguenza F, Maduell F, et al: Low molecular weight heparin(CY-216) versus unfractionated heparin in chronic hemodialysis. *Nephron* 62:13-17, 1992
 - 18) Suzuki T, Ota K, Naganuma S, et al: Clinical application of Fragmin(FR-860) in hemodialysis: Multicenter cooperative study in Japan. *Semin Thromb Hemost* 16(suppl):S46-S54, 1990
 - 19) Deuber HJ, Schulz W: Reduced lipid concentrations during four years of dialysis with low molecular heparin. *Kidney Int* 40:496-500, 1991
 - 20) Kronenberg F, Konig P, Neyer U, et al: Influence of various heparin preparations on lipoproteins in hemodialysis patients: A multicenter study. *Thromb Hemost* 74:1025-1028, 1995
 - 21) Lai KN, Wang AYM, Ho K, et al: Use of low-dose low molecular weight heparin in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 28:721-726, 1996
 - 22) Sagedal S, Hartmann A, Sundstrom K, et al: A single dose of dalteparin effectively prevents clotting during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14:1943-1947, 1999
 - 23) Pinnick RV, Wiegmann TB, Diederich DA: Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patients at high risk bleeding. *N Engl J Med* 308:258-261, 1983
 - 24) Kelleher SP, Schulman G. Severe metabolic alkalosis complicating regional citrate hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 9:235-236, 1987
 - 25) Silverstein FJ, Oster JR, Perez GO, et al: Metabolic alkalosis induced by regional citrate hemodialysis. *ASAIO Trans* 35:22-25, 1989
 - 26) Charney DI, Salmond R: Cardiac arrest after hypertonic citrate anticoagulation for chronic hemodialysis. *ASAIO Trans* 36:M217-M219, 1990
 - 27) Swartz RD, Flamenbaum W, Dubrow A, et al: Epoprostenol(PGI2 prostacyclin) during high risk hemodialysis preventing further bleeding complications. *J Clin Pharmacol* 28:818, 1988
 - 28) Caruana RJ, Smith MC, Clyne D, et al: Controlled study of heparin versus epoprostenol sodium(prostacyclin) as the sole anticoagulant for chronic hemodialysis. *Blood Purif* 9:296, 1991
 - 29) Van Wyk V, Bandebhorst PN, Luus HG, Kotze HF: A comparison between the use of recombinant hirudin and heparin during hemodialysis. *Kidney Int* 48:1338, 1995
 - 30) Teien AN, Lie M, Abildgaard U: Assay of heparin in plasma using a chromogenic substrate for activated factor X. *Thromb Res* 8:413-416, 1976
 - 31) Uden DL, Seay RE, Kriesmer PJ, et al: The effect of heparin on three whole blood activated clotting tests and thrombin time. *ASAIO Trans* 37:88-91, 1991
 - 32) Farrell PC, Ward RA, Schindhelm K, Gotch FA: Precise anticoagulation for routine hemodialysis. *J Lab Clin Med* 92:164-176, 1978
 - 33) Kandrotas RJ, Gal P, Douglas JB, Deterding J: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of he-

- parin during hemodialysis: Interpatient and inpatient variability. *Pharmacotherapy* 10:349-356, 1990
- 34) Kandrotas RJ: Heparin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 22:359-374, 1992
- 35) Teien AN, Bjornson J: Heparin elimination in uraemic patients on hemo-dialysis. *Scan J Haematol* 17:29-35, 1976
- 36) Estes JW, Poulin PF: Pharmacokinetics of heparin. Distribution and elimination. *Thromb Diathes Haemorrh* 33:26-37, 1974
- 37) de Swart CAM, Nijmeyer B, Roelofs JMM, Sixma JJ: Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. *Blood* 60:1251-1258, 1982
- 38) Ward RA, Wathen RL: Precise heparinization for hemodialysis of nonuremic subjects. *ASAIO J* 3:147-152, 1980
- 39) Low CL, Bailie G, Morgan S, Eisele G: Effect of a sliding scale protocol for heparin on the ability to maintain whole blood activated partial thromboplastin times within a desired range in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 45:120-124, 1996
- 40) Nakamura Y, Chida Y, Tomura S: Enhanced coagulation-fibrinolysis in patients on regular hemodialysis treatment. *Nephron* 58:201-204, 1991
- 41) Vaziri ND, Gonzales EC, Wang J, Said S: Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: Effect of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 23:828-835, 1994
- 42) Colburn WA: Pharmacologic implications of heparin interactions with other drugs. *Drug Metab Rev* 5:281-293, 1976
- 43) Ward R, Brier M: A population pharmacodynamic approach to heparin dosing in hemodialysis. *Artif Organs* 21:557, 1997
- 44) Veys N, Vanholder R, De Cuyper K, Ringoir S: Influence of erythropoietin on dialyzer reuse, heparin need, and urea kinetics in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 23:52-59, 1994
-