

## 지속성 신대체요법에서의 항응고요법

조선대학교병원 신장내과

정 종 훈

### Introduction

지속성 신대체요법 (CRRT)은 1977년 Kramer에 의해서 지속성 동정맥 혈액 여과법 (CAVH)으로 임상에 소개되어<sup>1)</sup> 급성신부전 환자의 치료에 중요한 역할을 차지하고 있으며 기존의 간헐적인 혈액투석 (IHD)에 비해 환자의 생존율은 큰 차이를 보이지 않는다는 일부 보고가 있지만 시술 자체가 점점 간편해지고 장비도 단순, 정교해져 급성신부전을 동반한 혈액역학적으로 불안정한 환자의 치료에 가장 적합한 투석 방법으로 임상에서 시행하는 경우가 증가하고 있다. 그러나 이 치료법은 혈액역학적으로 불안정한 환자에서 fluid balance의 조절을 쉽게 할 수 있다는 장점은 있으나 가장 큰 문제는 extracorporeal circuit의 응고방지를 위해 항응고제를 지속적으로 사용해야 한다는 점이다. 이러한 지속적인 항응고제의 사용은 출혈과 thrombocytopenia의 위험성을 증가시킨다<sup>2,3)</sup>. 더군다나 extracorporeal circuit내의 지속적인 turbulent blood flow, shear stress, platelet membrane interaction이 혈소판 기능장애를 유발시키며 이는 출혈의 위험성을 증가시킨다<sup>4,5)</sup>. 현재로서는 dialysis component (filter, tubing)는 완전하게 antithrombogenic 하지는 않기 때문에 주로 항응고제를 사용하여 circuit의 응고를 방지해야한다. 기존에 간헐적 혈액투석에 사용되는 약제는 대부분 heparin으로 용량을 조절하거나 또는 Low molecular weight heparin을 사용하고 있으며 출혈의 위험성이 높은 환자에서는 saline flush 또는 일부에서는 citrate를 사용하기도 한다. CRRT의 경우 항응고제를 지속적으로 사용하기 때문에 항응고제에 의한 합병증 예방과 filter의 수명연장을 위해 기존에 사용 중인 여러 항응고제를 변형하여 투여해야 한다. 최근 광범위한 조사에 의하면 CRRT에서 가장 많이 사용되는 항응고제는 hepar-

in과 regional citrate anticoagulation으로 보고되고 있다<sup>6)</sup>.

### Adverse effects of filter clotting during CRRT

CRRT 시술도중 발생하는 혈액응고는 시술 자체를 방해하고 효과적인 시술이 안 되게 한다. CRRT에서의 혈액응고는 체액과 용질의 제거를 불완전하게 하고 효과적인 치료가 방해받고 지연되거나 불충분할 수 있다. 또한 전체적인 환자의 관리가 어려워지며 혈액 응고가 혈관 또는 vascular access에 발생시 환자에게 thrombosis의 위험이 있고 잦은 응고는 혈액 소실을 일으킬 수 있다.

### Ideal anticoagulant system in CRRT

가장 좋은 항응고제는 24시간 내내 응고가 안 되고 작용해야 하며 또한 투여하기가 좋고 쉬워야 하며 filter의 수명을 연장 시켜주는게 좋다. 환자는 항응고제에 24시간 노출되어 있기 때문에 출혈의 위험성이 항상 상존해 있다. CRRT를 필요로 하는 대부분의 환자에서 전신질환의 정도가 심해 underlying bleeding risk가 아주 증가되어 있다. 또한 환자들이 coagulopathy, major wound, 복잡한 수술적 치료, 여러 가지 도관삽입 등으로 출혈에 대해 견딜 수 있는 능력이 떨어져 있어 가능하면 사용하는 항응고제의 부작용을 최소화하는 방법을 강구해야 한다. 또 어떤 항응고제는 실제 투석막의 inner membrane surface를 유지하는데 도움을 주기도 하는데 citrate는 heparin에 비해 blood coagulation의 activity를 더 감소시킨다는 보고도 있다<sup>7)</sup>.

## Types of anticoagulant systems used for CRRT

Thrombi의 형성에는 여러 가지 과정이 관여하지만 platelet activation이 가장 중요한 기전이다. 그러므로 CRRT에서의 항응고 역시 platelet function을 방해하는 기전과 관련이 있다<sup>8)</sup>. 대부분의 항응고제가 blood coagulation의 intrinsic pathway를 억제하는 기전이다. 하지만 extracorporeal circuit에서의 thrombus formation은 platelet adhesion과 관계가 있다는 사실을 알아야 하며 현재로서는 투석요법에서 효과적으로 이를 억제하여 사용할 수 있는 antiplatelet drug는 없다. IHD에서 사용되는 항응고제 모두 CRRT에서 사용될 수 있다 (Table 1).

### 1. Heparin

#### 1) low dose heparin regimen

IHD에서 사용 중인 heparin과 같이 CRRT에서도 대부분 heparin을 사용한다. 그러나 heparin 사용 시 가장 중요한 문제는 출혈의 위험성을 감소시키는 방법이며 이는 CRRT를 사용하는 중환자에게 특히 중요한 문제이다. 보고에 의하면 heparin 사용 후 major bleeding complication의 incidence는 50%까지 높을 수 있으며 그러한 환자의 40%는 CRRT 중 출혈로 사망한다<sup>9-11)</sup>. 1960년대 이러한 heparin의 출혈 위험성 때문에 protamine을 사용한 regional heparinization이 개발되어 사용되었으나 1979년 low dose heparin이 더 안전하고 유용하다는 보고가 있는 이후에는 low dose heparinization을 주로 사용 중이다.

대부분 CRRT에서 사용 중인 heparin의 처방은 low dose, controlled dose regimen으로 high dose or uncontrolled dose heparin regimen은 아니다. 각 병원마다 사용하는 용량과 방법에 차이는 있지만 보통 filter를 2,500-5,000 U heparin을 첨가한 1-2 L heparinized saline으로 prime 시킨 후 initial loading dose로 1,000-2,000 U heparin을 사용한다. 유지용량은 400-800 U/hr (5-10 U/kg)로 투여한다. Partial thromboplastin time or ACT가 1.5-2배가 되도록 한다<sup>9, 12, 13)</sup>.

일부 보고에 의하면 치료 시작 전 1-4시간 동안 2 L saline with 20,000 U heparin로 circuit를 prime 시키면 filter surface로 충분한 heparin이 흡수되어 시술동안 heparin의 용량감소 또는 투여 중지를 할 수도 있다<sup>14)</sup>는 보고가 있으나 추가적인 연구결과 이론적인 유용성에도 불구하고 filter life를 증가시키지 못 하였다.

Heparin 사용 시 장점은 우선 투여가 쉽고 쉽게 이용할 수 있고, 값이 싸다. 단점은 반감기가 길어 출혈의 위험성이 있고 thrombocytopenia를 일으킬 수 있다. Filter patency에 관한 것은 다른 항응고제와 비슷하다.

만약 heparin 사용 후 thrombocytopenia가 발생한 환자에서는 citrate를 사용하는 게 좋다. Low dose heparin은 환자의 75%에서 출혈의 major risk 없이 적용되는데 이는 혈소판 수치가 80,000-200,000/ $\mu$ L인 환자에서 first choice이다<sup>15)</sup>. 예방적인 H<sub>2</sub> antagonist가 GI bleeding의 risk를 감소시키기 위해 사용되어야 하며 혈소판이 20,000-60,000인 경우는 가능한 heparin은 피해야 한다.

Table 1. Anticoagulation for CRRT

Anticoagulation	Advantage	Problem	Efficacy	Monitoring
Heparin	Good anticoagulation	Bleeding, Thrombocytopenia	Good	PTT/ACT
LMWH	Less thrombocytopenia	Bleeding	Good	Anti-Xa activity
Regional heparinization + protamine	Reduced bleeding	Complex	Good	PTT/ACT
Citrate	Lowest risk of bleeding	M. alkalosis special dialysate	Excellent	PTT/ACT
Prostacyclin + low dose heparin	Reduced risk of bleeding	Severe hypotension	Insufficient	Thrombelastograph
Saline flush	No bleeding risk	Filter clotting	Insufficient	

## 2) Low molecular weight heparin (LMWH)

LMWH은 IHD에서의 사용에 관한 보고는 많으나 CRRT에서 bleeding risk 감소에 관한 LMWH의 장점을 보고한 것은 거의 없다. LMWH의 장점은 단순성으로 한번 투여시 IHD 전 시간인 3-4시간 효과가 지속되며 단점은 special monitoring이 필요하여 anti-Xa factor activity level를 측정해야 하는 점과 비싸다는 것이다. 또한 CVVHD에서 사용 시 bleeding을 피하기 위해서 적은 용량으로 사용 시 filter clotting이 자주 발생한다는 보고가 있다.

CRRT에서의 사용 방법은 heparin 없이 saline 2 liter로 circuit를 prime 후 loading dose로 60-70 anti-Xa unit per kilogram을 투여한 후 maintenance dose로 15-70 anti-Xa unit per kilogram 정도를 사용한다.

LMWH은 신장으로 배설되며 이는 신부전시 축적될 수 있다 따라서 심한 출혈의 부작용이 있을 수 있다.

## 3) Regional heparinization using protamine

1979년 Swartz 등<sup>16)</sup>이 IHD에서 Return line에 protamine을 투여하는 방법은 low dose heparin을 사용하는 방법보다 bleeding을 더 잘 유발시킨다는 보고를 했다. 그러나 최근 몇 명의 보고자에 의해 CRRT에서 regional heparinization with protamine을 사용 시 low dose heparin보다 출혈의 위험성이 적고 filter 수명이 길다는 보고를 했으나 아직은 일부에서만 사용 중이다. 이방법의 단점은 복잡하고 protamine의 효과와 관련이 있다. IHD에서는 post dialysis period에 heparin에 의한 출혈의 위험성이 있다. 그러나 CRRT에서는 postdialysis period가 없이 계속되기 때문에 효과가 분명하지 않으며 또 다른 protamine의 부작용도 있을 수 있다.

## 2. No anticoagulant method (saline flush)

항응고제를 사용하지 않은 방법으로 saline flush가 있으며 이 경우 prime을 heparinized saline을 사용하고 rinse out하는 경우가 있으며 이 경우 clotting을 예방하는데 도움이 된다. 여러 가지 방법이 있지만 대부분 15분에서 2시간 간격으로 saline을 투여하는 방법이다. 결과는 다양하며 filter clotting rate도 다양하다. 보고자에 따라 CAVH시 항응고제를 routine으로 사용하지 않는 경우가 있고, thrombocytopenic

patient에서만 이 방법을 시행하는 경우도 있다. Pump를 사용하는 경우는 citcuit가 더 길기 때문에 응고가가 더 잘 발생하고 그런 이유로 blood loss가 더 잘된다

## 3. Regional Citrate anticoagulation for CRRT

Citrate는 주로 plasmapheresis시 사용 중인 항응고제로 1961년 morita에 의해 간헐적 혈액투석시 항응고제로 사용되어왔으며 CRRT에서의 사용은 Dr. Mehta에 의해 시작되었다<sup>17)</sup>. 기본 개념은 Circuit에서 citrate로 calcium을 chelating하여 regional anticoagulation을 하고 다른 통로로 calcium을 주입하여 normal coagulation을 유지해 주는 것이다

Citrate는 calcium을 chelate함으로써 anticoagulation을 일으킨다. 항응고는 calcium 농도에 좌우되며 0.3 mM 정도면 가능하고 0.25 mM은 blood coagulation을 확실히 억제한다. Citrate를 사용 시 central venous pool에서 decalcified blood와 normal calcium level blood이 혼합되기 때문에 ionized calcium은 곧 정상화된다. 그러나 calcium 농도를 정상화시키기 위해선 calcium 공급이 필요하며 이점이 blood flow rate를 제한하는 것이 된다. 즉 high blood flow rate가 필요되는 곳에서는 citrate 사용이 어렵게 된다.

Citrate infusion은 4% or 0.14 mM trisodium을 사용하며 이는 140-170 mL/hr로 공급하게 된다. citrate는 diffusive clearance를 사용하는 방법에 적당하다. 이는 citrate가 convective clearance로는 효과적으로 제거되지 않기 때문이다. Circuit에서 anticoagulation을 유지하기 위해선 dialysate는 calcium free여야 한다. 투여한 Citrate는 일부 여과되고 일부는 대사되어 one mole이 bicarbonate 3 mole로 대사된다. 따라서 Dialysis bicarbonate는 zero이며 no acetate, no lactate, no other alkali이다. Trisodium citrate를 사용 시 sodium load도 문제가 된다. 그래서 과도한 sodium, bicarbonate, citrate를 제거하기 위해 투석액을 사용하게 된다.

Citrate를 이용한 항응고요법 중 가장 초기 방법으로 4% trisodium citrate solution을 filter 전에 arterial line으로 공급해주고 modified dialysate (Na 117, K 4, Mg 1.5, Cl 122.5, Ca 0.0, alkali 0.0)를 시간당 1 L로 공급해준다.

Calcium은 central venous line을 통해 공급하며 이는 10% calcium chloride 20 mL을 normal saline 250 mL에 추가하여 initial 40 mL/hr로 투여한다<sup>18, 19)</sup>. 특별한 투석액과 부가적인 citrate, calcium 투여로 인한 시술의 복잡성을 고려하여 최근에는 여러 가지 방법이 개발되어 각 병원마다 고유의 protocol을 가지고 환자의 치료에 이용하고 있다.

Regional citrate anticoagulation은 bleeding risk와 dialyzer clotting이 가장 적은 항응고요법 중 하나이다. 또한 heparin 보다 filter의 생존율이 좋다<sup>19)</sup>. 부작용으로는 hypocalcemia or hypercalcemia, hypernatremia (5-6%), metabolic alkalosis (25%) 등이 있다<sup>19)</sup>. 처음 CAVHDF를 시작 시는 arterial blood flow rate를 정확히 조절할 수가 없어 citrate에 의해 형성된 bicarbonate 제거가 안 되어 alkalosis가 자주 발생했으나 지금은 CVVHDF를 사용하고 있어 blood flow rate 등의 조절이 가능해 bicarbonate loss rate에 대한 bicarbonate generation rate를 정확히 조절할 수 있어 실제 임상에서는 alkalosis는 문제가 안 된다.

#### 4. Prostacyclin

Prostacyclin은 endothelium에서 생성되는 platelet activator의 억제제로 이론적으로는 circuit에서 응고를 억제하는 적당한 물질이다. 그러나 PGL<sub>2</sub>를 higher dose로 사용 시 너무 많은 부작용이 발생하여 주로 heparin과 같이 사용해야 한다<sup>20, 21)</sup>. 이 약제는 vasodilatory effect로 MAP를 약 10-15 mmHg 감소시켜<sup>21, 22)</sup> hemodynamic instability를 일으키며 고가이고 platelet function monitoring이 어렵다는 단점이 있다.

Prostacycline은 systemic and pulmonary vascular resistance, mean arterial presure를 감소시키기 때문에 hemodynamic unstable patient에서 사용은

안된다.

#### 5. Nafamostat mesilate

Synthetic serine protease inhibitor로 일부 국가에서 주로 사용되는 항응고제로 low dose heparin보다는 systemic anticoagulation이 적으나 fliter clotting, compatibility에 문제가 있다. Nafamostat mesilate는 thrombin- antithrombin III complex와 prothrombin activation fragment 1+2가 증가하고 반면 protein C activation이 감소하여 circuit내에 clot 형성이 잘된다<sup>23)</sup>.

#### Choice and use of anticoagulants

Extracorporeal circuit에서 anticoagulation의 주된 목적은 tubing과 filter에서의 clotting을 예방하여 system을 유지시키는 것이며 때로는 thromboembolic event를 예방하는데도 있다. 또한 다른 목적은 가능한 오랫동안 filter의 기능을 유지시켜주는 것이다. 이러한 항응고제를 선택 시에는 여러 가지 고려하여 할 점이 있다. 예를 들면 blood flow, dialyzer material, liver function, platelet count 등<sup>21)</sup>이다. Filter의 nature가 anticoagulation regimen의 choice에 영향을 준다. 최근 연구에 의하면 non cellulosic membrane은 ARF의 IHD 치료시 가장 좋으며 이는 cuprophane membrane에 비해 anuric phase를 짧게 하고 mortality rate를 증가시킨다<sup>25)</sup>. Acrylonitrile filter는 more thrombogenic하며 결과적으로 polyamide filter에 비해서 filter survival time을 단축시킨다 (34 hrs vs 104 hrs)<sup>10, 26)</sup> (Table 2). CRRT의 치료 방법이 또한 응고에 영향을 준다. 즉 hemofiltration 특히 high ultrafiltration rate에서는 blood와 membrane 사이의 접촉을 증가시켜 coagulation system을 trigger 한다. 반면 hemodiafiltration에서는 trans-

Table 2. Choice of anticoagulation regimen for CRRT

Clinical situation	Anticoagulation regimen
No bleeding/normal coagulation	Low dose heparin
Bleeding/normal coagulation	Regional citrate
Bleeding/platelet <60,000, hypercoagulability state	Saline flush
Hepatic dysfunction : antithrombin III <50%	Antithrombin III + heparin
Heparin induced thrombocytopenia platelet count <25,000	Regional citrate

membrane gradient가 더 적어 biological activation을 더 적게 일으킨다. 환자의 상태가 항응고제 사용에 영향을 미친다. 일부 연구에 의하면 heparin을 사용한 양에 따라 치료환자를 분류시 혈소판수가 많을수록 사용한 heparin의 양이 많음을 보고하였다. Heparin 투여량은 initial platelet count와 관련이 된다<sup>27)</sup>. Impaired liver function or low platelet count (<50,000/ $\mu$ L)시 CVVH를 적은 양의 heparin 또는 전혀 사용하지 않고 시행할 수 있으며 반면 high platelet count (>200,000)는 heparin 사용량을 증가시켜야 한다.

Antithrombin III deficiency는 중증 환자에서 흔한데 이는 heparin effect에 영향을 주기 때문에 heparin resistance or premature filter clotting 환자에게서는 반드시 측정할 필요가 있다<sup>28)</sup>.

### Conclusion

중증의 질환을 가진 신부전 환자에서 중환자실에서 가장 효과적으로 신부전 치료에 사용되는 CRRT 요법은 환자의 치료전반에 영향을 주는 아주 중요한 치료수단이 된다. 그러나 CRRT를 시행함에 있어 현실적으로 가장 문제가 되는 것은 출혈의 부작용없이 extracorporeal circuit 내에서의 혈액응고를 억제하는 항응고제를 적절히 사용하는 것이다. Extracorporeal circulation의 functional maintenance는 여러 가지 인자에 의해 좌우되며 이중 하나가 anticoagulation이다. CRRT에서는 low dose heparin이 no or low risk bleeding 환자에서 가장 널리 사용되는 방법이며 이는 다루기 쉽고 임상적으로 의미 있는 출혈의 가능성이 적다. high risk bleeding 환자에서는 saline flush가 가장 쉬우나 이는 circuit의 다른 인자를 고려해야 성공적일 수 있다. Regional Citrate anticoagulation은 시행하기가 쉽지 않지만 heparin induced thrombocytopenia에서는 유일한 방법이며 최근 여러 병원에서 출혈의 위험성이 높은 환자에서 사용이 증가되고 있는 항응고 요법이다.

### References

1) Kramer P, Wigger W, Rieger J, et al.: Arteriovenous hemofiltration: A new and simple method

for the treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wschr* 55:1121-1122, 1977

2) Samuelsson O, Amiral J, Attman PO, Bennegard K, Bjorck S, Larsson G, Tengborn L: Heparin-induced thrombocytopenia during continuous hemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 10:1768-1771, 1996

3) Berlot G, Lucchese F: Heparin associated thrombocytopenia during CVVH. *Nephron* 74:241-242, 1996

4) Boldt J, Menges T, Wollbruck M, Sonnenborn S, Hempelmann G: Continuous hemofiltration and platelet dysfunction in critically ill patient. *Crit Care Med* 22:1155-1160, 1994

5) Stefanidis I, Hagel J, Frank D, Maurin N: Hemostatic alteration during CVVH in acute renal failure. *Clin Nephrol* 46:199-205, 1996

6) Brophy PD, Somer MJ, Baum MA, Symon JM, McAfee N, Fortenberry JD, Gogers K, Barnett J, Blowery D, Baker C, Bunchman TE, Goldstein SL: Multi-center evaluation of anticoagulation in patient receiving CRRT. *Nephrol Dial Transplant* 20(7):1416-1421, 2005

7) Hofbauer R, Moser D, Frass M, Oberbauer R, Kaye AD, Wagner O, Kapiotis S, Druml W: Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney International* 56(issue 4):1578, 1999

8) Spinowitz BS: Anticoagulation in CAVH, in: proceeding of the Third International symposium on acute CRRT, edited by paganini E, Geronemus R. Kidney Foundation, p87-93, 1987

9) Martin PY, Chevrolet JC, Suter P, Favre H: Anticoagulation in patient treated by CVVH: A retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2:806-812, 1994

10) Van de Wetering J, Westendorp RGJ, van der Hoven JG, Stolk B, Feuth JDM, Chang PC: Heparin use in continuous renal replacement procedure: The struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 7: 145-150, 1996

11) Leblanc M, Thibeault Y, Querin S: Continuous hemofiltration and hemodiafiltration for acute renal failure in severely burned patient. *Burn* 23: 160-165, 1997

12) Mehta RL, Dobos GJ, Ward DM: Anticoagulation in continuous renal replacement procedure. *Semin Dial* 5:61-68, 1992

13) Sigler MH, Teehan BP, Daugirdas JT, Ing TS: Slow continuous therapies, in Daugirdas JT, Ing TS(eds): Hand book of dialysis. Boston, MA,

- little, Brown, p169-197, 1994
- 14) Gretz N, Quintel M, Ragaller M, Odenwalder W, Bender HJ, Rohmeiss P, Strauch M: Low dose heparinization for anticoagulation in intensive care patient on continuous hemofiltration. *Contrib. Nephrol* **116**:130-135, 1995
  - 15) Martin PY, Chervolet JC, suter P, Favre H: anticoagulation in patients treated by CVVHF: a retrospective study. *Am J Kidney Dis* **24**:806-812, 1994
  - 16) Steinbach G, Bosc C, caraman PL, azoulay E, Oly L, D'Azemar P, Chopin J: Use in hemodialysis and hemofiltration of CY 216 (Fraxiparine) administered via intravenous bolus in patient with acute and chronic renal insufficiency with and without hemorrhagic risk. *Nephrologie* **11**: 17-21, 1990
  - 17) Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM: Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patient. *Kidney International* **38**:976-981, 1990
  - 18) Ward DM, Mehta RL: Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int* **43**(suppl 41):S237-S244, 1993
  - 19) Mehta R, McDonald B, Aguilar M, Ward D: Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* **38**:976-981, 1990
  - 20) Ponikvar R, Kandus A, Buturovic J, Kveder R: Use of prostacyclin as the only anticoagulant during CVVHF, in contribution to nephrology 93: continuous hemofiltration, edited by siebert H, Mann H, Stummvoll H, Base L, Karger: p218-220, 1991
  - 21) Langennecker SA, Felfering M, Werba A, Mueller CM, Chiari A, Zimpfer M: Anticoagulation with prostacycline and heparin during venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* **22**:1774-1781, 1994
  - 22) Davenport A, Will EJ, Davison AM: Adverse effects on cerebral perfusion of prostacyclin administered directly into patient with fulminant hepatic failure and acute renal failure. *Nephron* **59**: 449-454, 1991
  - 23) Ohtake Y, Hirasawa H, Sugai T, Oda S, Shiga H, Matsuda K: Nafamostat mesilate as anticoagulation in continuous hemofiltration and continuous hemodiafiltration, in contribution to nephrology 93: continuous hemofiltration, edited by Sieberth H, Mann H, Stummvol H, basel, karger, p215-217, 1991
  - 24) Holt AW, Bierer P, Bersten AD, Bury LK, Vedig AK: Continuous renal replacement therapy in critically ill patient: monitoring circuit function. *Anesth Intensive Care* **24**:423-429, 1996
  - 25) Schiff H, Lang SM, Konig A, Strasse T, Haider MC, Held E: Biocompatible membrane in acute renal failure: prospective case control study. *Lancet* **344**:570-572, 1994
  - 26) Favre H, Martin PY, Stoermann C: Anticoagulation in continuous extracorporeal renal replacement therapy. *Semin Dial* **9**:112-118, 1996
  - 27) Stefanidis I, Haegel J, Maurin N: Influence of coagulation parameter on filter running time during CVVHF. *Contrib Nephrol* **116**:145-149, 1995
  - 28) Bastien O, French P, Paulus S, Filley S, Berruyer M, cechavanne M, Estanove S: Antithrombin III deficiency during continuous venovenous hemodialysis. *Contrib Nephrol* **116**:154-158, 1995