

출혈 위험을 가진 혈액투석 환자에서 저용량 nafamostat mesilate의 효과

한림대학교 강남성심병원 인공신장실¹, 한림대학교 의과대학 내과학교실 및 신장연구소²

김은이¹ · 이영기² · 이승민² · 최명진² · 송영림² · 김수진² · 박태진²
김성균² · 오지은² · 서장원² · 윤종우² · 구자룡² · 김형직² · 노정우²

Low-Dose Nafamostat Mesilate in Hemodialysis Patients at High Bleeding Risk

Eun Yi Kim¹, Young-Ki Lee, M.D.², Seung Min Lee, M.D.², Myung-Jin Choi, M.D.²,
Young Rim Song, M.D.², Soo Jin Kim, M.D.², Tae Jin Park, M.D.², Sung Gyun Kim, M.D.²,
Jieun Oh, M.D.², Jang Won Seo, M.D.², Jong-Woo Yoon, M.D.², Ja-Ryong Koo, M.D.²,
Hyung Jik Kim, M.D.² and Jung-Woo Noh, M.D.²

Dialysis Center¹, Department of Internal Medicine², Kidney Research Institute,
College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Purpose: Systemic anticoagulation, usually with heparin, is required to prevent thrombosis in the blood circuit of hemodialysis. In patients at high bleeding risk, strategies to minimize the bleeding risk include heparin-free or regional anticoagulation methods. Nafamostat mesilate with conventional dose (35 mg/hr) has been used for this purpose. But it is an expensive anticoagulant to use conveniently for the dialysis therapy. Application of low-dose nafamostat mesilate has almost never been tried yet on hemodialysis management. In this study, we examined the effect of low-dose nafamostat mesilate compared to heparin-free in hemodialysis patients with high risk of bleeding.

Methods: The current study was conducted on 35 hemodialysis patients with high bleeding risk (ongoing bleeding, hemorrhage, surgery or severe thrombocytopenia). In the low-dose nafamostat group (n=17, mean age: 59±15 years), 238 sessions were performed with continuous infusion of nafamostat mesilate (12.5 mg/hr). In the control group with saline-flushing no heparin methods (n=18, mean age: 57±17 years), 247 sessions were analyzed.

Results: No significant differences were found in baseline characteristics between the low-dose nafamostat group and the saline group. In the progress of bleeding complications, there were no significant differences between the two groups (11.8% vs. 11.1%). In saline group, however, massive clotting occurred in 44.5 per 1000 sessions, while it occurred in 4.2 per 1000 sessions in the low-dose nafamostat group (p=0.006).

Conclusion: In patients at high bleeding risk, low-dose nafamostat mesilate can be used as an inexpensive, effective, and safe anticoagulant for hemodialysis.

Key Words: Nafamostat, Anticoagulation, Renal dialysis

접수: 2010년 8월 26일, 수정: 2010년 10월 26일
승인: 2010년 11월 6일
책임저자: 이영기 서울시 영등포구 대림1동 948-1
한림대학교 강남성심병원 내과
Tel: 02)829-5124, Fax: 02)848-9821
E-mail: km2071@unitel.co.kr

서 론

혈액투석을 시행하기 위해서는 체외 혈액회로가 필요하며, 혈액회로의 혈액응고를 방지하기 위해서 헤파린과 같은 항응고제

를 반드시 사용해야 한다. 그러나 수술, 위장관 출혈이나 두개내 출혈 등과 같이 출혈 위험성이 높은 경우에는 헤파린과 같은 항응고제 사용이 출혈 상태를 악화시키거나 환자의 예후에 좋지 않은 영향을 줄 수 있다. 출혈 위험성을 줄이면서 혈액투석을 진행하는 방법에는 최소용량 헤파린법, 무헤파린법 등이 있으며, protamine sulfate나 citrate, prostacyclin을 이용한 국소 항응고법도 사용할 수 있다¹⁻³⁾. 하지만 이들 방법 역시 부작용과 문제점을 가지고 있기 때문에 환자 상태나 투석센터의 프로토콜에 따라 각기 다른 항응고법이 사용되고 있다.

비교적 최근에 개발된 국소적 항응고제인 nafamostat mesilate (6-amidino-2-naphthyl para-guanidinobenzoate)는 serine protease 억제제로 항응고, 항섬유소용해, 항혈소판 효과를 가지면서 반감기가 매우 짧다^{4, 5)}. 따라서 체외 혈액회로에서만 항응고 효과를 나타내어 출혈 위험이 높은 환자들에서 효과적으로 사용할 수 있다. 그러나 추천용량 (시간당 35 mg)으로 사용할 경우 최소용량 헤파린법이나 무헤파린법에 비해 비용이 많이 드는 단점이 있다.

국내에서도 권장용량의 nafamostat mesilate가 출혈 위험이 있는 혈액투석 환자에서 유용한 항응고법임을 보고한 바 있었으나⁶⁾ 저용량 사용에 대한 연구는 없었다. 저자들은 출혈 위험을 가진 혈액투석 환자에서 저용량 nafamostat mesilate의 효과와 안정성에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2010년 1월부터 7월까지 한림대학교 강남성심병원에 입원하여 혈액투석 치료를 받는 말기신부전 환자 중 출혈 위험이 높아 헤파린 사용이 불가능한 환자들을 대상으로 하였다. 수술 후 혈액투석이 필요한 경우, 위장관 출혈, 두개내 출혈, 객혈, 혈뇨 등 활동성 출혈이 있는 경우, 심한 저혈소판증 (혈소판수 50,000/mm³ 미만)과 같이 출혈 위험이 높은 경우를 포함하였다. 급성신부전 환자, 이미 항응고제를 투여하고 있는 환자, 혈액 응고 장애를 동반한 환자, 도관이나 동정맥루 기능 이상으로 투석중 230 mL/min 이상의 혈류속도를 얻을 수 없는 경우 등은 분석에서 제외하였다. 연구 기간 중 nafamostat를 투여 받은 환자는 17명이었고, 대상 환자군의 평균 연령은 58.8±14.6세였으며, 남자가 8명, 여자가 9명이었다. 대조군은 동일 연구 기간 동안 출혈 위험으로 인해 헤파린을 사용하지 않고 생리식염수로 혈액투석을 시행하였던 환자 18명을 선정하여 저용량

nafamostat의 효과를 후향적으로 분석하였다.

2. 방법

혈액투석은 PMMA 투석막 (Toray B3 1.3A, Tokyo, Japan)을 사용하였고, 투석시간은 4시간으로 동일하였으며, 혈류속도는 230-300 mL/min로 유지하였다. 투석전에 투석막과 혈액회로에 영향을 미칠 수 있는 혈색소, 헤마토크리트, 혈소판수, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT)를 측정하였다.

Nafamostat mesilate (Futhan[®], Torii & Co. Ltd., Tokyo, Japan) 투여군은 먼저 생리식염수 (0.9% NaCl) 400-500 mL로 혈액회로와 투석막을 관류시킨 후에 투석을 진행하였고, 이어 nafamostat mesilate 50 mg을 5% 포도당 용액 20 mL에 용해시켜 투석 시작과 동시에 시간당 12.5 mg씩 항응고제 주입선을 통해 동맥회로를 통해 지속적으로 투입하였다.

대조군인 생리식염수군에서도 마찬가지로 투석 시작 전에 생리식염수 400-500 mL를 혈액 회로와 투석막에 관류시키고 투석을 시작하였다. 또한 혈액응고를 조기에 발견하기 위해 정맥압을 모니터하면서 응고를 방지하기 위해 투석 시작 후 30분마다 100 mL의 생리식염수로 투석막을 씻어주었다. 투석 중 수축기 혈압은 100 mmHg 이상으로 유지하였고, 투석 중 저혈압이 발생하면 생리식염수를 투여하였으며, 응고 여부에 따라서도 생리식염수 사용량을 조정하였다. 통상적으로 1회 혈액투석에 800-1,500 mL 정도의 생리식염수를 사용하였다.

저용량 nafamostat의 출혈 예방 효과를 평가하기 위해 nafamostat 혹은 생리식염수 세척의 방법으로 혈액투석을 진행한 후에 기존 출혈 병변의 상태를 관찰하였다. 출혈 부위를 육안적, 영상의학적으로 평가하여 출혈 정도를 평가하였다. 항응고 효과는 혈액투석 종료 후에 정맥측 drip-chamber 내의 응혈 정도로 확인하였으며⁶⁻⁸⁾, grade 1: 응혈이 거의 없거나 약간 응혈이 보임, grade 2: 중등도의 응혈이 보임, grade 3: 심한 응혈 때문에 투석 지속이 곤란함 등으로 평가하였다. 또한 투석중 저혈압은 수축기혈압이 투석 전보다 20 mmHg 이상 감소하여 혈압이 100 mmHg 미만으로 측정되고, 근육경련, 오심, 구토, 현기증, 피로, 경련 등의 증상이 동반하는 경우로 정의하였다^{9, 10)}.

저용량 nafamostat 투여군과 생리식염수군 사이의 비교는 연속형 변수는 Mann-Whitney U test, 범주형 변수는 chi square test를 이용하여 분석하였다. 또한 투석 동안의 혈압 변화는 paired t-test를 이용하여 투석 전 혈압과 비교하였다.

p-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였으며, 결과는 평균±표준편차 혹은 빈도수로 표시하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특성

저용량 nafamostat 투여군과 생리식염수군의 일반적인 특징은 Table 1과 같았다. 양군 환자의 연령과 남녀 비율은 유사하였으며, 당뇨병 동반 비율도 차이가 없었다. 평균 투석기간은 저용량 nafamostat 투여군이 23.2개월, 생리식염수군은 31.1개월로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 혈관 통로로 동정맥루나 인조혈관을 사용한 경우는 저용량 nafamostat 투여군 13명 (76.5%), 생리식염수군 13명 (72.2%)으로 비슷하였다. 연구시작 전에 시행한 혈액검사는 혈색소, 헤마토크리트, 혈소판수, PT, aPTT 모두 양군 간에 차이가 없었으며, 평균 혈류속도도 저용량 nafamostat 투여군 256.5±19.3 mL/min, 생리식염수군 252.2±16.3 mL/min로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 투석전 평균동맥압은 생리식염수군이 저용량 nafamostat군보다 더 높았다 (p<0.01). 저용량 nafamostat 투여군 중 nafamostat를 1회만 사용한 환자는 1명, 2회 2명, 3회 2명이었으며, 나머지 12명은 4회 이상 nafamostat를 사용하였다.

2. 출혈 위험성의 원인

저용량 nafamostat 투여군과 생리식염수군에서 출혈의 원인은 비슷한 양상을 보였다. 수술적 원인으로는 하지 절단술이 5예 (14%)로 가장 많았고, 대퇴골 골절 수술 3예 (9%), 혈관 수술 2예 (6%)등의 순이었다. 비수술적 원인으로는 두개내 출혈이 6예 (17%)로 가장 많았으며, 위장관 출혈 (14%), 혈소판감소증 (9%), 혈뇨 (6%), 질출혈 (6%)이 있었다 (Table 2).

3. 투석후 출혈 위험도의 변화

저용량 nafamostat 투여군과 생리식염수군에서 투석 치료 후 출혈 정도의 변화는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 3). 혈액투석 진행 후에 출혈 정도를 평가한 결과 저용량 nafamostat 투여군은 출혈 정도가 감소한 환자가 15명 (88.2%), 출혈 정도가 증가한 경우가 2명 (11.8%) 이었다. 반면 생리식염수군은 출혈 정도가 감소한 환자가 16명 (88.9%), 출혈 정도가 증가한 경우가 2명 (11.1%) 이었다. 출혈 정도가 증가한 4명 중 3명은 두개내 출혈을 동반한 환자였고, 1명은 발가락 괴사로 절단 수술을 받은 환자였다.

4. Drip chamber의 응고경향 비교

저용량 nafamostat를 사용하고 혈액투석을 종료한 후에 정맥측 drip-chamber 내의 응혈 정도는 총 238회의 투석치료

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients

	Nafamostat group (n=17)	Saline group (n=18)	p-value
Age (years)	58.8±14.6	57.1±16.8	0.75
Female gender (%)	9 (52.9%)	8 (44.4%)	0.74
DM (%)	8 (47.1%)	12 (66.7%)	0.32
Duration of HD (months)	23.2±32.9	31.1±36.9	0.51
Vascular access			
AV fistula	10 (58.8%)	11 (61.1%)	
AV graft	3 (17.6%)	2 (11.1%)	0.85
Catheter	4 (23.5%)	5 (27.8%)	
Hemoglobin (g/dL)	10.1±1.6	9.7±2.0	0.53
Hematocrit (%)	29.9±4.6	29.4±6.3	0.79
Platelet (×10 ³ /mm ³)	224.4±136.2	187.3±66.2	0.32
PT (%)	80.8±18.1	82.7±19.0	0.76
aPTT (sec)	30.1±5.7	30.0±4.8	0.94
BFR (mL/min)	256.5±19.3	252.2±16.3	0.49
Mean arterial pressure (mmHg)	97.0±15.8	105.1±13.5	<0.01

Table 2. Etiology of Bleeding Risk

		Nafamostat group (n=17)		Saline group (n=18)	
Post-operation	Amputation	3		Amputation	2
	Femur fracture	1		Femur fracture	2
	AV access	1		AV access	1
	Gastrectomy	1		Eye operation	1
Hemorrhagic complication	Intracranial hemorrhage	2		Buttock abscess	1
	GI bleeding	3		Intracranial hemorrhage	4
	Vaginal bleeding	1		GI bleeding	2
	Hematuria	1		Vaginal bleeding	1
	Hemoptysis	1		Hematuria	1
	Aorta intramural hematoma	1		Aorta intramural hematoma	1
	Thrombocytopenia	2		Catheter oozing	1
				Thrombocytopenia	1

Table 3. Changes in the Severity of Hemorrhagic Episodes after Dialysis

	Nafamostat group (n=17)	Saline group (n=18)
Resolve	15 (88.2%)	16 (88.9%)
Progress	2 (11.8%)	2 (11.1%)

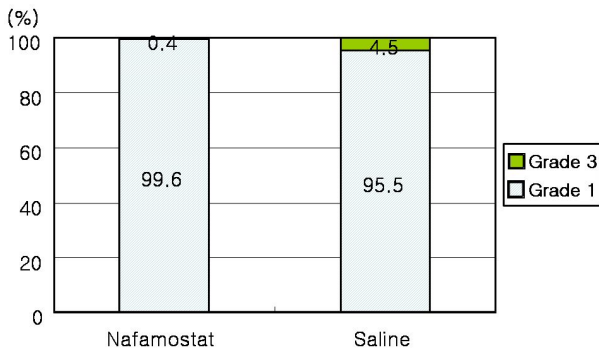


Fig. 1. Blood clotting in venous drip-chamber.

중 grade 1이 237회 (99.6%)였고 grade 3는 1회 (1,000 회당 4.2회)에 불과하였다. 반면 생리식염수군은 총 247회의 투석치료 중 grade 1이 236회 (95.5%), grade 3가 11회 (1,000회당 4.5회)로 응혈 정도가 상대적으로 심하였다 (p=0.006) (Fig. 1).

투석 종료 후의 천자 부위 지혈 시간은 저용량 nafamostat 군과 생리식염수군에서 모두 10 분 이내였고, nafamostat 사용과 관련하여 심각한 이상반응은 관찰되지 않았다.

5. 투석 중 저혈압과 혈압 변화

투석 중 저혈압의 빈도는 저용량 nafamostat 투여군에서

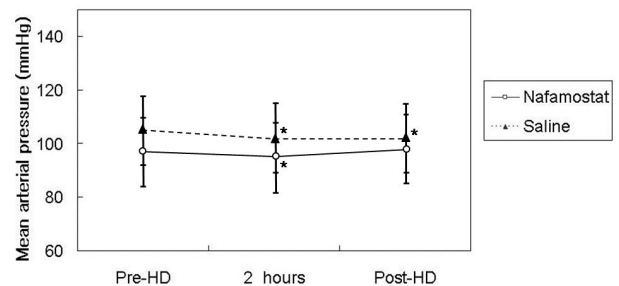


Fig. 2. Change of the mean arterial pressure during hemodialysis. *p<0.05 compares with baseline value.

5.9%, 생리식염수군에서 7.3%로 생리식염수군에서 약간 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 혈액투석 동안 평균 동맥압의 변화는 저용량 nafamostat 투여군과 생리식염수군 모두 2시간에서 투석전에 비해 유의하게 감소하였으나, 투석 종료 시에는 생리식염수군에서만 투석전에 비해 감소하였다 (Fig. 2).

고 찰

수술 전후나 두개내 출혈, 위장관 출혈과 같이 전신적 항응고제 사용이 어려운 경우의 항응고 방법으로는 생리식염수 세척 무헤파린법, 저용량 헤파린법, 프로타민을 이용한 국소 헤파린법 등이 있으나 각기 여러 부작용과 문제점을 가지고 있다. 특히 무헤파린법은 헤파린을 주입하지 않고 15-30분마다 생리식염수로 투석기를 세척하면서 혈액투석을 하는 방법으로, 현재 국내에서 출혈 위험성이 있는 환자들에서 가장 많이 사용하고 있다¹¹⁾. 그러나 생리식염수 세척 무헤파린법은 혈류속도를 250 mL/min 이상으로 유지해야 하고 15-30분 마다 투여한 다량의 생리식염수를 다시 초여과로 제거해야 하므로, 혈류량이 떨어지거나 저

혈압이 발생할 경우 혈액 회로내 응고가 발생하기 쉽다¹²⁾. 따라서 투석 중 혈액 응고를 조기에 감지하기 위해 정맥압을 자주 모니터링하고 혈액응고 상태를 관찰하기 위해 집중적인 간호 관리가 필요하다.

Nafamostat mesilate는 단백분해효소 억제제로서 혈액 응고 과정 중 factor XIIa, Xa, thrombin 등의 효소를 억제하여 효과적인 항응고 작용을 나타낸다. 또한 빠른 대사와 체외 제거로 반감기(8분)가 짧기 때문에 전신적인 항응고효과 없이 혈액 회로 내에서만 항응고 작용을 하므로 출혈 위험을 가진 환자의 투석치료에 유용하다. 국내 보고에서도 출혈 위험이 있는 혈액투석 환자에서 nafamostat를 사용한 경우에 헤파린을 사용한 환자에 비해 출혈 진행이 더 적었다⁶⁾. 또한 두개내 출혈 환자를 대상으로 한 연구에서도 헤파린과 비교하여 nafamostat가 두개내 출혈의 회복에 더 효과적이었다¹³⁾.

Nafamostat의 항응고 효과는 용량 의존적인 것으로 알려져 있으며, Morikawa 등¹⁴⁾은 출혈 위험을 동반한 환자에서 28 mg/hr의 용량을 투여하였고, Akizawa 등⁴⁾도 평균 34.2 mg/hr의 용량을 사용하여 적절한 투석치료가 가능하였다고 보고하였다. 국내 연구에서도 혈액투석 환자에서의 nafamostat의 투여 용량은 모두 35 mg/hr였다^{6, 13)}. 그러나 nafamostat를 35 mg/hr의 용량으로 사용하였을 때의 비용은 헤파린이나 생리식염수에 비해 20배 이상으로 비용-효과면에서 문제가 발생할 수 있다. 저용량 nafamostat (12.5 mg/hr)를 사용할 경우 1회 투석에 소요되는 비용은 현재의 보험수가를 기준으로 23,869 원이며, 일반 용량 (35 mg/hr)을 사용하였을 때의 비용은 71,607원으로 3배 차이가 난다. 따라서 1회 혈액투석의 경우에는 비용 차이 (47,738원)가 크지 않지만 출혈 위험으로 여러 차례 nafamostat를 사용할 경우에는 비용 절감 효과가 클 것으로 생각한다.

저자들은 모든 환자에서 12.5 mg/hr의 저용량으로 nafamostat를 투여하였다. 출혈이 진행한 경우는 2명 (11.8%)으로 생리식염수 투여 (2명, 11.1%)와 비교하였을 때에도 차이가 없었다. 또한 체외 순환혈액의 항응고 효과를 반영하는 정맥측 drip-chamber 내의 응혈도 저용량 nafamostat 투여군에서 생리식염수군에 비해 상대적으로 적게 관찰되어 체외 혈액회로의 항응고 효과도 매우 우수함을 확인할 수 있었으며, 투석중 저혈압 발생빈도도 차이가 없었다. 지속적 정정맥 여과술을 시행한 환자에서는 비교적 적은 용량 (10-20 mg/hr)의 nafamostat를 사용한 연구가 있었으며¹⁵⁾, 생리식염수군과 비교하였을 때 본 연구와 마찬가지로 우수한 항응고 효과가 보고되었다.

본 연구의 제한점은 연구에 참여한 환자수가 충분치 않았고, 연구 진행이 전향적으로 이루어지지 못한 점, 그리고 항응고 효과도 drip chamber의 응고와 지혈시간만으로 평가하여 혈액응고시간 (activated coagulation time)이나 응고인자를 측정하지 못한 점 등을 들 수 있다. 그러나 기존 보고에서도 nafamostat가 혈액응고시간에 영향을 미치지 않은 것으로 알려져 있어^{2, 4)} 본 연구에서 혈액응고시간 측정이 가지는 의미는 크지 않을 것으로 사료된다. 또한 저용량의 nafamostat 사용을 일반 용량 (35 mg/hr)의 nafamostat 나 저용량 헤파린법과 비교하지 못한 것도 본 연구의 문제로 지적될 수 있다. 그러나 일반 용량의 nafamostat 사용 효과는 이미 국내 연구에서 보고된 바 있고²⁾, 출혈 위험성이 있는 환자들에서 가장 많이 사용하는 방법이 생리식염수 세척 무헤파린법이기 때문에 대조군으로 생리식염수군을 선택하였다.

결론적으로 출혈 위험을 가진 혈액투석 환자에서는 저용량의 nafamostat 투여는 경제적이며 안전하고 효과적인 항응고법으로 생각한다.

감사의 글

본 연구를 애써 주신 한림의대 강남성심병원 인공신장실 간호사들께 감사 드립니다.

요 약

목적: 혈액투석을 시행하는 동안에 체외 혈액 회로의 응고를 막기 위해서는 헤파린과 같은 전신적 항응고제가 필요하다. 출혈 위험이 높은 환자에서는 헤파린을 사용하기 어렵기 때문에 무헤파린법이나 국소적 항응고법이 사용되고 있다. 권장용량 (35 mg/hr)의 nafamostat mesilate는 출혈 위험이 있는 혈액투석 환자에서 유용한 항응고법임을 보고된 바 있으나, 저용량 nafamostat mesilate 사용에 대한 연구는 없었다. 본 연구에서는 저용량 헤파린의 효과를 확인하고자 하였다.

방법: 현재 출혈이 진행하고 있거나 수술을 받은 환자 등 출혈 위험이 높은 혈액투석 환자 35명을 대상으로 하였다. 17명의 환자 (평균 연령 59±15세)는 용량 nafamostat (12.5 mg/hr)을 사용하여 238회 혈액투석을 시행하였으며, 18명의 환자 (평균 연령 57±17세)는 생리식염수만으로 247회 혈액투석을 시행하여 이를 비교하였다.

결과: 저용량 nafamostat 투여군과 생리식염수군의 일반적인 특징은 차이가 없었으며, 혈액투석 진행 후에 출혈 정도를 평

가한 결과는 두 군이 유사하였다 (11.8% vs. 11.1%). 저용량 nafamostat를 사용하고 혈액투석을 종료한 후에 정맥측 drip-chamber 내 심한 응혈의 발생은 생리식염수군 (44.5/1,000회)이 저용량 nafamostat군 (4.2/1,000회)보다 상대적으로 심하였다 ($p=0.006$).

결론: 출혈 위험을 가진 혈액투석 환자에서 저용량 nafamostat는 경제적이고 효과적이며 안전한 항응고법으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Suranyi M, Chow JS: Review: anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology(Carlton)* 15:386-392, 2010
- 2) Fischer KG: Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int* 11:178-189, 2007
- 3) Kim YG: Anticoagulation during haemodialysis in patients at high-risk of bleeding. *Nephrology(Carlton)* 8 (Suppl):S23-S27, 2003
- 4) Akizawa T, Koshikawa S, Ota K, Kazama M, Mimura N, Hirasawa Y: Nafamostat mesilate: a regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. *Nephron* 64:376-381, 1993
- 5) Matsuo T, Kario K, Nakao K, Yamada T, Matsuo M: Anticoagulation with nafamostat mesilate, a synthetic protease inhibitor, in hemodialysis patients with a bleeding risk. *Haemostasis* 23:135-141, 1993
- 6) Kim HC, Han SY, Kim HK, Cho WY, Sung SA, Park SK, Chang JW: A multi-center phase III clinical trial to assess the influence to bleeding and anticoagulant effect of nafamostat mesilate (Futhan) in hemodialysis patients with high bleeding-risk. *Korean J Nephrol* 23:920-926, 2004
- 7) Chanard J, Lavaud S, Maheut H, Kazes I, Vitry F, Rieu P: The clinical evaluation of low-dose heparin in haemodialysis: a prospective study using the heparin-coated AN69 ST membrane. *Nephrol Dial Transplant* 23: 2003-2009, 2008
- 8) Casati S, Moia M, Graziani G, Cantaluppi A, Citterio A, Mannucci PM, Ponticelli C: Hemodialysis without anticoagulants: efficiency and hemostatic aspects. *Clin Nephrol* 21:102-105, 1984
- 9) Cruz DN, Mahnensmith RL, Brickel HM, Perazella MA: Midodrine and cool dialysate are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 33:920-926, 1999
- 10) Hoeben H, Abu-Alfa AK, Mahnensmith R, Perazella MA: Hemodynamics in patients with intradialytic hypotension treated with cool dialysate or midodrine. *Am J Kidney Dis* 39:102-107, 2002
- 11) Yoon SJ, Kim B, Lee HH, Lee YK, Kang WH, Kim JA, Lee BH, Yeo HM, Lim YH, Baek HJ, Huh W, Lee KB, Lee YH, Kim DJ, Kim YG, Oh HY: Hemodialysis using heparin bound hemophan hemodialysis in ESRD patients at high risk for bleeding: a seven-year experience. *Korean J Nephrol* 22:389-396, 2003
- 12) Keller F, Seemann J, Preuschhof L, Offermann G: Risk factors of system clotting in heparin-free haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 5:802-807, 1990
- 13) Yang JW, Han BG, Kim BR, Lee YH, Kim YS, Yu JM, Choi SO: Superior outcome of nafamostat mesilate as an anticoagulant in patients undergoing maintenance hemodialysis with intracerebral hemorrhage. *Ren Fail* 31:668-675, 2009
- 14) Morikawa K, Tamura K, Kojima H, Takahashi J, Kinugasa E, Sekiguchi T, Nakayama F, Takahashi K, Akizawa T, Sato M, Kitaoka T, Ideura T, Koshikawa S, Fujii S: Application of FUT-175, protease inhibitor, as an anticoagulant to hemodialysis. *Jpn Artif Organs* 12:75-78, 1983
- 15) Park II, Choi MJ, Yoon JW, Lee YK, Kim SG, Oh JE, Seo JW, Kim HJ, Noh JW, Koo JR: Saline versus nafamostat mesilate anticoagulation for Continuous Venovenous Hemofiltration (CVVH) in patients at high risk of bleeding: a prospective study. *Korean J Nephrol* 28: 205-210, 2009