

## 신기능 저하 환자의 신경집중치료

박인휘

아주대학교 의과대학 신장내과학교실

## Neurocritical Care for Patients with Kidney Dysfunction

Inwhee Park, MD, PhD

Department of Nephrology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Kidney impairment due to acute kidney injury or chronic kidney disease is a potent risk factor for stroke which is a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Patients with kidney impairment have various neurologic complications, including uremic encephalopathy, polyneuropathy, and cognitive impairment as well as higher rates of ischemic and hemorrhagic stroke and frequent seizures. Due to hypertension, coagulopathy, platelet dysfunction, and vascular disease, patients with kidney impairment are at high risk for types of catastrophic intracranial hemorrhages and strokes that typically lead to intracranial hypertension and cerebral herniation syndrome. Kidney impairment can alter drug pharmacokinetics and pharmacodynamics, and consequently patients with kidney impairment are at risk of experiencing adverse effects. Several central nervous system imaging modalities are not recommended in patients with compromised kidney function. Therefore, management of acute neurological conditions requires special attention in patients with kidney impairment. Given these common acute neurological conditions, physicians who care for patients with kidney impairment must be aware of evaluation and treatment of neurological diseases to achieve positive neurological outcomes.

J Neurocrit Care 2017;10(1):13-18

**Key words:** Cerebrovascular disorders; Kidney diseases; Intracranial hypertension; Seizures

Received April 29, 2017

Revised June 8, 2017

Accepted June 9, 2017

**Corresponding Author:**

Inwhee Park, MD, PhD  
Department of Nephrology, Ajou  
University School of Medicine, 164  
Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon  
16499, Korea  
Tel: +82-31-219-5131  
Fax: +82-31-219-5987  
E-mail: inwhee@aumc.ac.kr

Copyright © 2017 The Korean Neurocritical  
Care Society

## 서론

급성 신기능 저하증은 집중치료를 받고 있는 환자의 25% 이상이 경험하고 있고, 심뇌혈관계 환자들의 유병률과 사망률 증가와 밀접하게 관련되어 있다.<sup>1</sup> 특히, 뇌혈관질환과 급성 신손상이 동반된 경우 급성 허혈성 뇌질환의 사망률이 3배 이상 높아지고 뇌출혈이 발생할 가능성도 높은 것으로 보고되고 있다.<sup>2</sup> 신기능 저하증이 회복되지 못하고 진행되면, 신기능을 부분적으로 대체할 수 있는 투석 요법이 필요한 단계까

지 갈 수 있는데, 뇌혈관계 질환으로 치료를 받고 있는 환자들 중 급성 신기능 저하증이 발생하여 투석요법이 필요한 단계에 이르는 경우가 증가하고 있다.<sup>2</sup> 만성 신질환 발생의 주요 원인은 뇌혈관질환과 같이 당뇨병, 고혈압, 노화에 의한 혈관병증이므로, 두 질환이 동반되어 발생할 가능성은 매우 높다.<sup>3</sup> 또한, 노인 인구가 증가되고, 당뇨병과 심혈관 질환이 증가하고 있기 때문에, 만성 신질환 환자와 신대체요법이 필요한 환자의 유병률도 빠르게 증가하고 있다.<sup>4</sup> 만성적으로 감소된 신기능은 뇌혈관질환의 독립적인 위험인자이며, 신대체요법이

필요한 환자의 경우 그렇지 않은 환자보다 8-10배 정도 뇌혈관질환 발생 위험도가 높아지고, 출혈성 뇌혈관질환의 비율이 높아지는 것으로 보고 되고 있다.<sup>5-7</sup> 이와 같이, 뇌졸중 집중치료실에서 신기능이 감소된 환자의 발생률이 높아지고, 신기능 저하 시 중증도도 심해질 수 있기 때문에 치료에 주의가 필요하다. 이를 위해, 신경집중치료실에서 신기능이 저하된 환자를 치료할 때 여러 가지 고려해야 할 사항이 많겠으나, 본 종설에서는 그중 대표적인 몇 가지 사항에 대해 살펴보고자 한다.

## 본 론

### 1. 뇌부종과 두개내압 상승(brain edema and increased intracranial pressure)

비수술적인 두개내압 감소를 위한 치료 방법은 환자의 자세 변화, 과호흡 유발, 뇌 대사 감소, 그리고 고삼투압 약제 사용이 근간을 이루고 있다. 만니톨은 가장 많이 사용되는 고삼투압 약제이지만, 고장식염수도 상당히 효과적이고 부작용이 더 크지 않다는 연구들이 보고되고 있어 사용량이 늘고 있다.<sup>8,9</sup> 고삼투압 약제는 이뇨효과, 삼투압에 의한 수분이동, 혈관수축, 그리고 뇌 혈류량 개선에 도움이 된다고 알려져 있다.<sup>10,11</sup> 하지만, 이런 작용 때문에 신기능이 저하된 환자의 경우 전해질과 수분대사이상 등의 부작용이 발생할 수 있어 사용에 주의해야 한다. Hirsch 등<sup>12</sup>은 투석이 필요할 정도로 신기능이 감소된 환자에서 천막해르니아와 치명적인 두개내압 상승 치료를 위해 고장식염수(23.4%, 30-60 cc)와 만니톨(1-2 g/kg)을 병행 또는 단독 사용한 6예를 보고하였는데, 고삼투압제 사용에 따른 부작용이 높지 않았다고 보고하고 있어, 주의 깊게 사용한다면 안전하고, 효과적일 수 있다고 하였다. 하지만, 신기능 감소에 따른 고삼투압제 사용에 대한 연구는 아직 미진한 실정으로 더욱 많은 연구가 필요하다. 두개내압 상승에 대한 치료로 고장식염수를 사용하여 발생된 고나트륨혈증은 투석으로 교정해서는 안되므로 투석 시 투석액의 나트륨 농도를 높일 필요가 있다. 투석액의 나트륨 농도 조절을 위해서 간헐적인 혈액투석(intermittent hemodialysis, iHD)시에는 혈액투석기 내에 나트륨 농도를 조절할 수 있는 장치를 이용할 수 있고, 지속적투석요법(continuous renal replacement therapy, CRRT) 시에는 보충액에 고장식염수를 투여하여 조절할 수 있다.<sup>13,14</sup> 두개내압 상승이 있는 경우 투석요법의 시기와 종류의 선택은 매우 중요하다. Murray 등<sup>15</sup>은 혈액투석 시작

시 뇌졸중 발생 빈도가 외래환자에서 4배, 입원환자에서 7배 이상 호발된다고 보고하고 있어 혈액투석 시작 시에는 적은 투석량으로 시작하고 투석빈도를 높여 투석간 혈청삼투압이나 혈청전해질, pH 등의 조성 차이를 낮추면서 시작해야 한다고 제안하고 있다. 뇌관류압은 동맥압에서 두개내압을 제외한 값으로 이해된다. 혈액투석은 동맥압 감소와 갑작스런 혈중 삼투압의 감소를 일으킬 수 있는데, 이로 인해 두개내압을 상승 시키고 뇌관류압을 감소시킬 수 있다.<sup>16</sup> 따라서, 2-3일에 한번씩 3-4시간 정도 시행하는 iHD보다는, 24시간동안 지속적이면서 낮은 효율로 투석하는 CRRT가 우선 고려되어야 하고, iHD만 사용할 수 있는 경우에는 1회 투석시간을 짧게 하고 투석량을 감소시키면서, 투석빈도는 높여 투석간의 변화를 감소시키는 방법을 택하는 것이 안전하다.<sup>17</sup> 투석시간 변화, 투석막의 종류, 환자의 혈류량 및 투석액의 종류 등을 달리하여 환자에게 적절한 투석요법을 찾을 수 있다. 한 예로, 투석액의 나트륨 농도를 상승 시켜 환자의 저혈압을 막거나, 환자의 저나트륨혈증을 예방할 수 있고, 갑작스런 혈중 중탄산이온( $\text{HCO}_3^-$ ) 농도 변화를 막기 위해 투석액의 중탄산이온 농도를 환자에 맞게 조절할 수 있다.<sup>18</sup> 중탄산이온은 체내에서 이산화탄소와 물로 분해되는데, 혈중 중탄산이온 농도의 변화는 이산화탄소 농도를 증가시켜 뇌혈관을 확장시킬 수 있고, 세포 내 이산화탄소 농도를 증가시켜 역설적으로 세포 내 산도를 높임으로써 두개내압을 증가시킬 수 있다.<sup>19,20</sup> 따라서, 투석액의 중탄산이온 농도가 혈액보다 상대적으로 너무 높지 않도록 설정해야 한다.

### 2. 혈액 응고 장애(coagulopathy)

신질환이 있는 환자들은 심방세동과 뇌혈관질환의 유병율이 높기 때문에 상당수의 환자가 경구 항혈소판제나 항응고제를 복용하고 있다. 한편, 신기능저하로 인한 요독증으로 혈소판의 응집 능력이 감소되는데, 이로 인해 출혈성 경향은 심해지기 쉽다.<sup>21</sup> 조혈촉진인자는 신장의 세로관주위 세포에서 생성되지만, 신기능이 저하되는 경우 조혈촉진인자 생성도 감소되므로, 빈혈이 호발되고 뇌질환 발생시 더 심한 증상과 징후를 나타내게 된다. 이런 상황에서 조혈촉진 인자 투여는 빈혈 교정뿐 아니라 Glycoprotein IIb/IIIa 표면 수용체의 밀도를 높여주고, 여러 혈소판 단백질의 대사를 도와 혈소판 응집 능력을 향상시킬 수 있으므로, 조혈촉진인자 사용을 적극적으로 고려해야 한다.<sup>22,23</sup> 하지만, 지나친 조혈촉진인자의 사용은 고혈압과 폐쇄성 혈관질환의 빈도를 높일 수 있으므로 낮은 용량부터 필요에 따라 점차 증량하여 사용해야 한다.<sup>24</sup>

와파린과 관련된 출혈일 경우 factor II, VII, IX와 X가 포함된 Prothrombin complex concentrate를 사용하면, 신선동결혈액에 비해 투여량이 적고, 신속히 출혈 경향이 교정되는 장점이 있다.<sup>17</sup> 트롬빈 억제제나 factor Xa 억제제 등의 새로운 경

구 항응고제가 개발되어 사용되고 있는데, dabigatran인 경우 체내 청소율 중 신장 청소율이 85% 정도 차지하므로 사구체 여과율이 30 mL/min 미만에서는 사용하지 말아야 한다.<sup>25</sup> Dabigatran은 혈액투석요법으로 체내에서 제거될 수 있으므로

**Table 1.** Antiepileptic drugs dosing in kidney dysfunction<sup>30</sup>

Drug	Dose for normal GFR	GFR (mL/min)			Supplement for dialysis
		>50	10-50	<10	
Carbamazepine	200mg bid second dose: to 1200 mg q 24h	100%	100%	75%	IHD: dose for GFR <10, give after dialysis PD: dose for GFR <10 CRRT: 100%
Fosphenytoin	15-20 mg PE/kg at 100-150 mg PE/min	100%	100%	100%	IHD: none PD: none CRRT: 100%
Gabapentin	300-600 mg tid	400 mg tid	300 mg q12-24 h	300 mg qod 100mg qd	IHD: 300 mg load, then 200-300 mg post HD PD: 300mg qod CRRT: dose for GFR 10-50
Lamotrigine	50 mg q12-24h (initially) 100-500 mg q24h (maintenance)	100%	75%	100 mg qod	IHD: 100 mg after dialysis PD: dose for GFR<10 CRRT: decrease dose by 50%
Levetiracetam	500-1500 mg q12 h	500-1000 mg q12 h	250-750 mg q12 h	500-1000 mg q24 h	IHD: 250-500 mg after dialysis PD: dose for GFR<10 CRRT: 250-750 mg q12 h
Oxcarbazepine	300-600 bid	100%	75-100%	50%	IHD: dose for GFR<10 PD: dose for GFR<10 CRRT: decrease dose by 50%
Phenobarbital	50-100 mg q8-12 h	q8-12 h	q8-12 h	q12-16 h	IHD: dose before dialysis; ½ dose after dialysis PD: ½ normal dose CRRT: normal dose and measure levels
Phenytoin	100 mg tid	100%	100%	100%	IHD: none PD: none CRRT: 100%
Topiramate	200 mg q12h	100%	50%	25%	IHD: dose for normal renal function after dialysis PD: dose for GFR 10-15 CRRT: dose for GFR 10-15
Valproic acid	500 mg q24 h for 1 wk Second dose: 500-1000 mg q24 h	100%	100%	100%	IHD: dose after dialysis PD: dose for GFR <10 CRRT: none
Vigabatrin	1-2 g bid	q24 h	q48 h	q48-72 h	IHD: dose after dialysis PD: dose for GFR <10 CRRT: dose for GFR 10-15
Zonisamide	100 mg qd Second dose: 100-300 mg bid qd	75-100%	50-75%	50%	IHD: dose for GFR <10 PD: dose for GFR <10 CRRT: no data

GFR, glomerular filtration rate; IHD, intermittent hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; CRRT, continuous renal replacement therapy.

로, 치명적인 출혈 시 혈액투석요법을 사용하여 도움을 얻을 수 있고, 체내 분포 용적이 넓은 약이므로, 장시간 반복적으로 혈액투석을 시행할 필요가 있다.<sup>26</sup>

### 3. 발작(seizures)

발작은 신기능 저하증이나 투석 시 드물지 않게 발생하며 뇌출혈과 같은 기저질환이나 뇌전증이 원인이 될 수 있다.<sup>17</sup> 항경련제 사용시 신장으로 배설되는 약물이라도 대부분의 경우 첫 번째 부하 용량은 신기능에 따른 용량 조절을 하지 않으나, 유지 용량은 체내 축적에 따른 부작용을 막기 위해 용량 조절이 필요하며, 투석으로 배설되는 약물은 약물의 농도를 유지하기 위해 투석 후 추가 투여하는 것이 필요하다.<sup>27</sup> 신장으로 배설되는 항경련제로 gabapentin, pregabalin과 vigabatrin 등이 있다. Gabapentin의 경우 사구체 여과율이 60 mL/min 이상 경우 300-1,200 mg 일 3회 투여하는데, 사구체 여과율이 30-59, 15-29, 그리고 <15 mL/min 경우, 각각 200-700 mg 일 2회, 200-700 mg 일 1회, 100-300 mg 일 1회로 감량하는 것이 권고되고 있다.<sup>27</sup> Gabapentin은 혈액투석으로 35%까지 제거될 수 있는데, 반감기가 혈액투석 시 4시간인 반면 혈액투석을 안 받는 날에는 132시간으로 늘어난다.<sup>28</sup> 따라서, 투석시 50 mg 정도의 약물 보충이 필요하다.<sup>27</sup> Pregabalin의 경우 사구체 여과율이 60 mL/min 이상인 경우 일 150-600 mg 투여하는데, 사구체 여과율이 30-59, 15-29, 그리고 <15 mL/min 경우, 일 투여량은 각각 75-300 mg, 25-150 mg, 25-75 mg로 감량하는 것이 권고되고 있다.<sup>27</sup> Pregabalin은 혈액투석으로 50-60% 정도 제거될 수 있어, 투석 후 25-100 mg 정도의 보충이 필요하다.<sup>29</sup> Vigabatrin의 경우 사구체 여과율이 50-80, 30-50, 그리고 10-30 mL/min에서 각각 상용량의 25, 50, 75%의 감량이 권고되고 있다.<sup>27</sup> 그 밖에, levetiracetam, lacosamide, oxcarbazepine과 topiramate도 사구체 여과율에 따른 감량이 필요하다. 약제에 따라 가능하다면 약물농도측정을 시행하여 투여량을 조절해야 하는 것이 원칙이나, 이것이 어려울 경우 문헌에 따라 투여량을 조절해야 한다. 문헌마다 사구체 여과율 분류가 다르거나, 용량에 대한 차이가 있고, 투석량이 다를 수 있겠으며, 흔히 사용되는 항경련제를 중심으로 예를 살펴보면 Table 1과 같다.<sup>30</sup>

### 4. 조영제 사용(The use of contrast)

컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)과 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)시 사용되는 조영제는 요오드 조영제와 gadolinium (Gd) 등이다. 일반적으로 고령,

단백뇨, 만성 신질환, 당뇨병성 신질환, 심부전, 다발성 골수종 등의 위험군에서는 요오드 조영제가 신기능을 감소시킬 수 있고,<sup>31</sup> Gd도 드물지만 위험군에서 신기능을 감소시킬 수 있다는 보고가 있어 주의 깊은 사용이 필요하다.<sup>32</sup> 또한, Gd는 콩팥기원전신섬유증(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)의 원인이 될 수 있어 사구체 여과율이 30 mL/min 미만인 경우 사용을 피하도록 권고되고 있다.<sup>33</sup> NSF는 피부뿐 아니라 근육, 근막, 폐 그리고 심장에서도 발견되고 있는데, 2000년 혈액투석환자들과 이식신부전 환자들에게서 몇 예가 보고된 이후 점차 보고 사례가 증가하게 되어 2013년에는 400예 이상이 보고되었다.<sup>34</sup> NSF는 주로 투석이 필요할 정도로 신기능이 감소된 환자에서 나타나지만, 투석을 하지 않고 있는 진행된 신질환을 가진 환자에서도 보고되고 있다. 한 연구에서는 100명 복막투석 환자 당 4.6건, 그리고 100명 혈액투석 환자 당 0.61건의 NSF 발생률을 보고하고 있다.<sup>35</sup> NSF는 신기능 저하 환자에서 Gd 사용 후 2일후부터 18개월까지 발생할 수 있는데, 95% 정도는 2-3개월 안에 발생한다.<sup>34</sup> NSF는 피부 경화 부위를 조직 검사하거나, 심초음파, 폐기능 검사나 기타 영상으로 의심되는 병변을 조직검사하여 진단하게 된다.<sup>36</sup> Gd는 대부분 신장으로 배설되고 건강한 성인에서는 반감기가 1.3시간이나, 사구체 여과율이 20-40 mL/min인 경우 10시간, 말기 신부전환자에서는 34시간으로 늘어나는데, 혈액투석으로 제거될 수 있어 혈액투석시 1.9-2.6시간으로 반감기가 감소된다.<sup>37</sup> 따라서, 아직 사용 회피 외에 예방방법이나 확립된 치료 방법이 없으나, Gd 사용이 꼭 필요하다면, 사용 직후 혈액투석을 하는 것이 도움이 될 가능성이 있다.<sup>37</sup> 하지만, 이에 대한 효과는 아직 입증되어 있지 않다. CT 촬영에 사용되는 요오드 조영제에 의한 신기능 감소증은 조영제 사용 후 바로 발생하는데, 고령, 단백뇨, 만성 신질환, 당뇨병성 신질환, 심부전, 다발성 골수종 등의 위험인자가 있는 경우 발생율이 10-20%에 이르나, 위험인자가 없는 경우는 1% 이하로 알려져 있다.<sup>38-</sup>

<sup>40</sup> 요오드 조영제는 사구체 여과율이 45 mL/min 미만이면서 위에 열거한 위험인자가 있을 경우 사용을 자제해야 하며, 조영제 없이 촬영하거나, 조영제를 사용하지 않는 자기공명혈관 조영술(magnetic resonance angiography)로 대체할 것을 고려해야 한다. 하지만, 조영술로 인한 치료 유익과 조영제 신독성의 위험성을 주의 깊게 평가 후 조영제를 사용해야 한다면, 조영제 신독성을 예방하기 위해 탈수가 되지 않도록 수분을 공급하고, 비스테로이드항염증제 사용을 수일 전부터 피하는 것이 좋다. 수분 공급은 신경집중치료로 입원해 있는 경우 요량과 부중에 주의하며 시간당 1 mL/kg 속도로 요오드 조영제

노출 6-12시간 전부터 6-12시간 후까지 등장성 생리식염수 투여가 권고되고 있고, acetylcysteine의 효과는 아직 논란의 여지가 많으나 1,200 mg 하루 2회 경구제재로 조영제 사용 전 날과 당일 조영제 사용 후 4시간 내에 투여하여 신독성 예방에 도움이 되었다는 보고들이 있다.<sup>41-43</sup>

## 결론

신기능 저하증은 요독성 뇌병증, 다발성 신경병증, 인지 장애뿐 아니라 허혈성 및 출혈성 뇌질환과 발작의 위험성을 높인다. 신기능 저하증과 뇌질환은 고혈압이나, 혈액 응고 장애, 혈관병증 등의 병인을 공유하고 있어, 이 두 가지 질환을 동시에 가지고 있는 환자의 발생 빈도는 높다. 또한, 신장으로 배설되는 약물과 조영제 투여 시 신기능 정도에 따른 특별한 주의가 필요하다. 따라서, 신기능 저하에 따른 병태 생리, 약리학적 변화와 투석 치료의 이해가 높아진다면 보다 효과적인 신경집중치료로 이어질 것이다.

## REFERENCES

1. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int* 2012;81:819-25.
2. Nadkarni GN, Patel AA, Konstantinidis I, Mahajan A, Agarwal SK, Kamat S, et al. Dialysis requiring acute kidney injury in acute cerebrovascular accident hospitalizations. *Stroke* 2015;46:3226-31.
3. Lau WL, Huisa BN, Fisher M. The cerebrovascular-chronic kidney disease connection: perspectives and mechanisms. *Transl Stroke Res* 2017;8:67-76.
4. Jin DC, Yun SR, Lee SW, Han SW, Kim W, Park J, et al. Lessons from 30 years' data of Korean end-stage renal disease registry, 1985-2015. *Kidney Res Clin Pract* 2015;34:132-9.
5. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4249.
6. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2011;365:1099-107.
7. Power A, Chan K, Singh SK, Taube D, Duncan N. Appraising stroke risk in maintenance hemodialysis patients: a large single-center cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012;59:249-57.
8. Koenig MA, Bryan M, Lewin JL 3rd, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology* 2008;70:1023-9.
9. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JC 3rd, Ko NU. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med* 2011;39:554-9.
10. Zubkov AY, Wijdicks EF. Re: Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology* 2009;72:200; author reply -1.
11. Diringer MN, Zazulia AR. Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocrit Care* 2004;1:219-33.
12. Hirsch KG, Spock T, Koenig MA, Geocadin RG. Treatment of elevated intracranial pressure with hyperosmolar therapy in patients with renal failure. *Neurocrit Care* 2012;17:388-94.
13. Ostermann M, Dickie H, Tovey L, Treacher D. Management of sodium disorders during continuous haemofiltration. *Crit Care* 2010;14:418.
14. Paquette F, Goupil R, Madore F, Troyanov S, Bouchard J. Continuous venovenous hemofiltration using customized replacement fluid for acute kidney injury with severe hypernatremia. *Clin Kidney J* 2016;9:540-2.
15. Murray AM, Seliger S, Lakshminarayanan K, Herzog CA, Solid CA. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1166-73.
16. Mathew RO, Cerda J. Renal replacement therapy in special situations: heart failure and neurological injury. *Semin Dial* 2011;24:192-6.
17. Hirsch KG, Josephson SA. An update on neurocritical care for the patient with kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:39-44.
18. Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with acute neurological injury. *Semin Dial* 2009;22:165-8.
19. Arieff AI, Guisado R, Massry SG, Lazarowitz VC. Central nervous system pH in uremia and the effects of hemodialysis. *J Clin Invest* 1976;58:306-11.
20. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107:1-16.
21. Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006;19:317-22.
22. Cases A, Escolar G, Reverter JC, Ordinas A, Lopez-Pedret J, Revert L, et al. Recombinant human erythropoietin treatment improves platelet function in uremic patients. *Kidney*



- Int* 1992;42:668-72.
23. Diaz-Ricart M, Etebanell E, Cases A, Lopez-Pedret J, Castillo R, Ordinas A, et al. Erythropoietin improves signaling through tyrosine phosphorylation in platelets from uremic patients. *Thromb Haemost* 1999;82:1312-7.
  24. Chapter 3: Use of ESAs and other agents to treat anemia in CKD. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012;2:299-310.
  25. Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients-the practical aspects. *Clin Kidney J* 2014;7:442-9.
  26. Chang DN, Dager WE, Chin AI. Removal of dabigatran by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2013;61:487-9.
  27. Anderson GD, Hakimian S. Pharmacokinetic of antiepileptic drugs in patients with hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:29-49.
  28. Wong MO, Eldon MA, Keane WF, Turck D, Bockbrader HN, Underwood BA, et al. Disposition of gabapentin in anuric subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 1995;35:622-6.
  29. Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, Sedman AJ, Cook JA, Bockbrader HN. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 2003;43:277-83.
  30. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, Brier ME, Kasbekar N, Mueller BA, et al. *Drug Prescribing in Renal Failure*. 5 ed. Philadelphia; American College of Physicians 2007. p. 272.
  31. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011;21:2527-41.
  32. Sam AD 2nd, Morasch MD, Collins J, Song G, Chen R, Pereles FS. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 2003;38:313-8.
  33. Hellman RN. Gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis. *Semin Nephrol* 2011;31:310-6.
  34. Cowper SE. The International Center for Nephrogenic Systemic Fibrosis Research (ICNSFR) [Internet]. 2008 Oct 10 [updated June 15, 2013]. Available from: <http://www.icnfrd.org>.
  35. Centers for Disease C, Prevention. Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents--St. Louis, Missouri, 2002-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:137-41.
  36. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Latinis K, Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:238-49.
  37. Saitoh T, Hayasaka K, Tanaka Y, Kuno T, Nagura Y. Dialyzability of gadodiamide in hemodialysis patients. *Radiat Med* 2006;24:445-51.
  38. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1038-46.
  39. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-9.
  40. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
  41. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-36.
  42. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:273-80.
  43. Trivedi H, Daram S, Szabo A, Bartorelli AL, Marenzi G. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 2009;122(9):874 e9-15.