
특집(Special Review) – 급성 신장 손상

증환자의 급성 신손상

¹단국대학교 의과대학 내과학교실, ²울산대학교 의과대학 내과학교실

이은경¹ · 장재원²

Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients

Eun Kyoung Lee¹ and Jai Won Chang²

Department of Internal Medicine, ¹Dankook University College of Medicine, Cheonan;

²University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Despite substantial advances in dialysis techniques and machines, acute kidney injury (AKI) requiring renal replacement therapy (RRT) is still associated with up to 60% in-hospital mortality. However, there is little information on whether RRT overcomes the significant morbidity and mortality of AKI. What is most important in the treatment of AKI is that RRT is not a cause-specific therapy but life-supportive management. This review discusses the indications of, proper initiation of, and optimal prescription for RRT to improve the survival of critically ill patients with AKI. (Korean J Med 2015;88:369-374)

Keywords: Renal replacement therapy; Acute kidney injury

서 론

신부전증은 신기능이 감소된 상태를 말하며 집중 치료를 받는 중환자의 경우 신부전증이 동반되면 사망률이 증가함은 잘 알려진 사실이다. 심장 수술을 받은 4,118명의 코호트 연구에서 수술 후 48시간 내에 혈청 크레아티닌의 증가 폭이 클수록 30일 사망률이 증가한다는 보고[1]와 중증의 패혈증 환자에서 혈청 크레아티닌의 초기 값이 높을수록 사망률이 증가하며, 정상 범위를 벗어나는 경우 치료에 의해 혈청 크레아티닌 농도가 정상 범위로 이동할수록 사망률이 낮아진다는 연구 결과[2] 등을 생각해 보면, 신기능의 변화는 환자의 예후에 직접적인 영향을 미친다고 할 수 있다. 그러므로

증환자의 치료에 있어 신부전증의 발생을 예방하는 것은 물론, 신부전증이 발생한 경우 조기에 발견하여 치료하는 것은 매우 중요할 것이다.

신대치 요법의 적응증

증환자실의 급성 신부전 환자의 치료 목적은 (1) 혈류역학적 상태와 체액의 상태를 최적화하며 (2) 신손상의 악화 및 확대를 최소화하고 (3) 대사적 이상을 교정하며 (4) 요독을 제거함과 동시에 (5) 적절한 영양 상태를 유지하는 데 있다.

Correspondence to Jai Won Chang, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3260, Fax: +82-2-3010-6963, E-mail: jwchang@amc.seoul.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

절대적 적응증

신대치 요법을 시작하기 전에 반드시 이루어져야 하는 것은 급성 신손상을 일으킨 원인이 치료 가능한 것이라면 즉각적인 조치가 이루어져야 한다는 것이다. 동시에 (1) 체액 상태가 정상이 되도록 필요에 따라 이뇨제를 지속적으로 정주하며 (2) 수액을 사용하여 소변량이 증가할 수 있도록 조치를 취하고 (3) 적절한 영양 공급을 실시하여 면역력과 골격근을 유지하며 상처의 회복을 돋고 (4) 신손상이 간에서의 약물 대사를 둔화시킬 수 있으므로 약제 독성의 발생에 대하여 항상 주의를 기울이는 것과 같은 내과적 치료를 잊어서는 안 되겠다. 또한 급성 신손상으로 인한 (1) 체액 이상 (2) 고칼륨혈증 (3) 감염과 같은 합병증을 예방하거나 조기 에 조치하여 사망률을 낮추고자 노력해야 할 것이다.

이상의 일반적인 대증 요법에도 불구하고 신기능의 호전이 없거나 악화되는 경우, 혈액투석이나 복막투석, 혹은 지속적 신대치 요법을 실시하게 된다. 급성 신손상으로 인한 신대치 요법의 적응증은 (1) 오심, 구토, 식욕 감소 등과 같은 요독 증상이 있거나 (2) 정신 상태의 악화 및 뇌병증이 있는 경우, (3) 심낭염, (4) 출혈성 경향이 있는 경우 실시하게 된다. 출혈성 경향의 조절을 위해 desmopressin 투여를 시도해 볼 수 있겠다. 그 외에 (5) 폐부종과 같은 체액 과다가 약물 투여로 조절이 안 되는 경우, (6) 고칼륨혈증이 대증 요법에도 불구하고 악화되는 경우, (7) 패뇨 혹은 무뇨 환자에서 대사성 산증이 심해지는 경우에 신대치 요법을 시행해 볼 수 있겠다. 신대치 요법들 중 빠른 시간 안에 노폐물과 과잉 수분을 제거하면서 대사적 이상을 교정할 수 있는 장점을 가진 혈액투석이나 지속적 신대치 요법이 중환자의 치료에 흔히 적용되고 있다.

상대적 적응증

급성 신손상이 발생했으나 위에서 언급한 절대적 적응증이 없는 경우 급성 신손상의 중증도와 악화 추세를 재평가하는 것이 필요하다. 일반적으로 (1) 기저 혈청 크레아티닌이 정상이던 환자가 기저치의 3배 이상 증가한다면 신대치 요법을 시작하는 것이 좋겠고, (2) 기저 혈청 크레아티닌이 4.0 mg/dL 이상인 만성 신부전 환자는 48시간 후에 혈청 크레아티닌이 0.5 mg/dL 이상 증가하는 경우 신대치 요법을 시작하는 것이 좋겠다[3].

신손상이 더욱 악화되어 신대치 요법이 필요할 것을 예견하는 생체표지자가 없는 현실에서 위에 언급한 것보다 경한 급성 신손상을 보이는 환자의 경우 (1) 급성 신손상 자체가 빠르게 악화되거나, (2) 급성 신손상을 일으킨 원인 질환의 중증도가 악화되는 경우, (3) 고이화 상태, (4) 체액 과다 상태가 해결되지 않거나, (5) 중증의 패혈증, (6) 허용된 고탄산 혈증, (7) 잔존 신기능이 감소된 경우, (8) 즉각적인 신기능의 회복이 일어날 확률이 낮은 경우 (9) 혈액투석으로 제거되는 독소에 의한 중독증 등에 해당되면 신대치 요법의 시작을 고려하라고 권고하고 있다[4].

신대치 요법의 시작 시기

급성 신손상이 동반된 중환자의 경우 과거에는 잔존 신기능이 거의 없는 무뇨 상태에서 신대치 요법을 적용하는 경우가 많았으나 최근 들어 신대치 요법의 조기 적용이 환자의 생존율을 향상시킨다는 보고들이 있었다.

Gettings 등[5]은 외상이 동반된 급성 신손상 환자의 경우 지속적 신대치 요법을 조기에 시작했던 군(신대치 요법 시작 당시 BUN의 농도 43 ± 13 mg/dL)이 늦게 시작했던 군(신대치 요법 시작 당시 BUN의 농도 95 ± 28 mg/dL)에 비해 생존율이 높았다고(39% vs. 20.3%, $p = 0.04$) 하였다. Gibney 등[6]은 후향적, 전향적 코호트 및 무작위 대조군 연구들을 모아 비교하였는데 신대치 요법을 조기에 시작한 군의 사망률이 늦게 시작한 군의 사망률보다 비슷하거나 낮다고 보고하였다. Ronco 등[7]도 초여과량에 상관 없이 지속적 정정맥 혈액여과법을 시작할 당시의 BUN 농도가 사망군에 비해 생존군에서 유의하게 낮았음을 보고하였다. Bell 등[8]은 급성 신손상의 새로운 분류법인 RIFLE classification에 따라 지속적 신대치 요법 후의 생존율을 후향적으로 비교해 보았을 때 Failure군의 30일 사망률이 Risk군에 비해 3.4배 높음을 보였다고 했다. Bent 등[9]은 심장 수술 후 발생한 급성 신부전에서 지속적 혈액 여과법을 조기에 실시한 경우 예측 사망률은 66%였지만 실제 사망률은 40%로 낮았음($p = 0.003$)을 보고하였다. 그 후 다른 연구들[10,11]도 심장 수술 후 발생한 급성 신부전의 입원 중 사망률을 낮추는 데 신대치 요법의 조기 실시가 도움이 됨을 확인하였다.

급성 신손상의 정도와 치료에 대한 반응, 예후 등을 대변

하는 적절한 생체표지자가 없는 상황에서 중환자의 소변량 추이를 급성 신손상의 민감한 지표로 제안한 연구들[12,13]도 있다. Oh 등[13]은 지속적 신대치 요법을 시작하기 직전 6시간 동안의 소변량이 BUN 수치보다 사망률과 밀접한 관계가 있음을 발표하였다. 이는 신기능이 완전하게 소실되기 전에 신대치 요법을 조기에 실시하는 것이 도움이 됨을 시사한다고 하겠다.

감염에서 패혈증 쇼크에 이르는 과정에 각종 싸이토카인들의 움직임을 설명하는 peak concentration hypothesis를 이론적으로 고려할 때 싸이토카인을 제거하는 필터를 사용하는 신대치 요법의 조기 적용은 패혈증 환자의 생존율을 향상시킬 가능성이 높겠다[14].

급선 신손상의 주된 특성 중의 하나가 다장기 부전인데 급성 폐손상 환자에서 신혈류를 유지하여도 생존율의 향상이 없었다는 연구[15]는 체액 과다를 피하면서 인공호흡기 이탈을 우선적으로 실시하는 것이 폐와 신장 간에 일어나는 상호 악순환의 고리를 끊는 데 중요함을 시사한다. Payen 등[16]은 Sepsis Occurrence in Acute ill Patients (SOAP) study에서 체액 과다가 일어날수록 급성 신부전 환자의 사망률이 증가함을 보고하였다. Bouchard 등[17]은 Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) study에서 입원 당시 기저 체중의 10%를 넘는 체액 과다가 일어나는 경우 그렇지 않은 군에 비해 생존율이 현저하게 저하됨을 보고하였다. 따라서 급성 신손상 환자에서 체액 과다가 일어나지 않도록 신대치 요법을 조기에 실시하는 것은 매우 중요하겠다.

이러한 연구 결과들을 고려할 때 급성 신손상 환자에서 신대치 요법을 조기에 실시하는 것은 환자의 생존율을 향상시킬 가능성을 강하게 시사하지만, 신대치 요법이 필요 없을 환자까지 신대치 요법을 받게 하는 과잉 진료를 초래할 가능성이 있다고 하겠다. 하지만 후자의 경우 사망률을 증가시키는 것은 아니며, 즉각적인 신기능의 회복으로 신대치 요법의 조기 중단이 가능하므로 신대치 요법이 요구될 것을 예견하는 생체표지자가 없는 현실에서 상대적 적응증들을 고려한 신대치 요법의 조기 실시는 환자에게 이로울 뿐만 아니라 의료분쟁이 증가하는 열악한 의료 환경에서 임상의가 현명하게 대처하는 방법이라고 하겠다.

신대치 요법의 방법

신대치 요법의 종류와 선택

신대치 요법의 종류로는 혈액투석과 복막투석, 그리고 지속적 신대치 요법(지속적 정정맥 혈액투석법, 지속적 정정맥 혈액여과법, 지속적 정정맥 혈액투석여과법)이 있다. 복막투석은 혈역학적으로 불안정한 환자에게 사용할 수는 있으나 수분과 노폐물의 제거가 느리게 일어나므로 급성 신손상 환자에게 사용하기엔 부적절하다고 할 수 있다.

한편 체외순환하는 혈액을 필터로 정화하는 혈액투석이나 지속적 신대치 요법은 수분과 노폐물의 제거가 용이하여 중환자실에 입원한 급성 신손상 환자에게 주로 적용되고 있다. 실제 임상에서 급성 신손상을 동반한 중환자는 그 중증도가 심할수록 혈역학적으로 불안정하여 혈압이 낮은 반면 이를 극복하기 위한 수액 요법으로 폐부종과 전신부종, 심비대증을 동반한 체액 과다 상태를 흔히 보이게 된다. 또한 패혈증과 같은 고이화 상태가 동반되어 제거해야 할 노폐물이 정상인에 비해 훨씬 많은 경우가 흔하다.

혈액투석에 비해 지속적 신대치 요법을 실시하는 경우 체외로 노출되는 혈액량이 적고 필터를 통과하는 혈류의 흐름이 느릴 뿐만 아니라 시간당 초여과되는 수분의 양도 적어 환자의 혈압에 미치는 영향이 혈액투석보다 미미하게 된다. 반면 혈액투석은 하루 중 4시간 정도만 실시하는 데 비해 지속적 신대치 요법은 24시간 동안 실시할 수 있으므로 하루 동안에 제거할 수 있는 수분의 양은 혈액투석보다 훨씬 많으며 이로 인해 수액을 통한 영양 공급 및 디啷의 수혈이 가능하게 되어 환자를 치료하는 데 유리하게 된다. 또한 단위 시간당 노폐물의 청소율은 혈액투석이 우수하지만 지속적 신대치 요법은 24시간 실시할 수 있다는 장점 때문에 최종적으로는 청소된 노폐물의 양도 혈액투석보다 훨씬 큰 값을 가지게 된다.

위에서 기술한 지속적 신대치 요법의 장점들 때문에 (1) 저혈압을 보이는 심부전, 패혈증, 간부전, 다장기부전 환자에게 사용할 수 있으며, (2) 단위 시간당 노폐물의 제거가 혈액투석에 비해 천천히 일어나므로 혈액 내 삼투압의 변화가 급격하지 않아 뇌압이 상승하는 간부전, 뇌졸증, 두부 외상 및 뇌 부종 환자에게 적절하게 사용할 수 있고, (3) 고이화 상태를 보이는 패혈증, 다장기 부전 및 광범위한 화상 환자에게 사용할 수 있으며, (4) 심한 과잉 체액 상태를 보이는

환자, 수술 중 다량의 수혈을 요구하는 간 이식 환자, 수술 중 섬세한 체액 조절이 필요한 말기 및 만성 신부전 환자의 관상동맥 우회로 수술 등에 지속적 신대치 요법이 흔히 적용되고 있다.

결론적으로, 경제적으로 문제가 되지 않으면서 가용한 신대치 요법용 기계가 무한정으로 공급될 수만 있다면 중증의 급성 신손상 환자에게 가장 적절한 신대치 요법은 지속적 신대치 요법이라고 하겠다. 간혹 병원의 사정에 따라 혈액투석과 지속적 신대치 요법의 중간 특성을 보이는 Sustained Low-Efficiency Daily Dialysis (SLEDD)를 시도하고 있으나 투석 전문 간호 인력이 부족한 우리나라의 현실에는 적합하지 않겠다. 또한 신대치 요법이 원인을 교정하는 궁극적 치료가 아닌 보조 요법임을 고려할 때 최적의 보조 요법이 필요한 상황에서 SLEDD를 우선 순위로 적용하기에는 부적절 할 가능성이 높다. 다만 지속적 신대치 요법이 불가능한 여건이라면 혈액투석 기계를 조정하여 시도해 볼 수는 있겠다.

신대치 요법 적용 시 투석량의 처방

신대치 요법을 필요로 하는 급성 신손상 환자는 투석을 필요로 한다는 점에서는 말기 신부전 환자와 같은 예거질 수 있겠지만 급성 신손상 환자가 필요로 하는 투석량은 말기 신부전 환자보다 훨씬 많다는 데 주의하여야 한다. 그 이유는 급성 신손상 환자에서 (1) 말초의 혈액 순환에 변화하고, (2) 몸의 각 구성 성분들 간에 용질과 수분 교환에 변화가 일어나며, (3) 대사 상태가 고이화 상태로 변화하고, (4) 전신에 염증 소견을 보이는 경우가 많기 때문이다. 이로 인해 노폐물의 분포 용적, 즉 정화해야 할 체적과 혈액량이 커지게 되는 결과를 낳기 때문이다.

급성 신손상 환자에게 혈액투석을 적용한 연구들을 살펴보면 Paganini 등[18]이 급성 신손상의 중증도가 경하거나 매우 중한 경우는 투석량이 생존율에 영향을 미치지 못하지만, 중등도의 중증인 경우는 투석을 많이 해주는 것이 생존에 유리하다고 하였다. Schiffel 등[19]은 급성 신손상 환자 160명을 대상으로 한 전향적 연구에서 매일 혈액투석을 받는 군이 이틀에 한 번 받는 군보다 생존율이 높았고(72% vs. 54%, $p = 0.01$), 급성 신손상의 회복 기간도 짧았다(9 ± 2 일 vs. 16 ± 6 일, $p = 0.001$)고 하였다. 또한 환자의 예후에 영향을 미치는 요소로 펫뇨, 패혈증, APACHE III 점수를 들었고 각각의 사망 위험도는 3.0배, 3.2배, 1점당 6% 증가한다고 하였다.

투석량 측면에 있어서는 이틀에 한 번 혈액투석을 받는 것 이 매일 투석을 받는 경우보다 3.9배 정도 사망 위험도가 높다고 하였다[19]. 따라서 집중 치료를 받는 급성 신손상 환자의 경우 투석량을 증가시킬 필요가 있다면 주 6회의 투석을 실시하는 것도 필요함을 숙지하는 것이 좋겠다.

급성 신손상 환자에게 지속적 신대치 요법을 적용한 연구들을 살펴 보면 다장기부전 환자의 메타 분석 결과 간헐적인 혈액투석에 비해 지속적 신대체 요법을 실시한 경우가 사망률이 낮았다(70.9% vs. 60.1%, $p = 0.01$)고 하였다[20]. Chang 등[21]은 후향적 자료 분석을 통해 지속적 신대치 요법을 실시한 환자가 혈액투석을 받은 환자에 비해 중환이었음에도 불구하고 전체적인 사망률에는 차이가 없었다고 하였다. 다만 신장 이외의 추가적으로 다른 2개의 장기만이 부전을 보이는 군에 한해서만 지속적 신대치 요법이 혈액투석에 비해 생존율을 향상(8.6% vs. 36.4%, $p = 0.035$)시킨다는 것을 관찰하였다[21].

Piccinni 등[22]은 패혈성 쇼크를 보이는 펫뇨 환자에서 중환자실에 입원한 지 6시간 이내에 고용량(45 mL/kg/hour)의 혈액여과법을 실시하는 것이 기존의 용량(20 mL/kg/hour)으로 혈액여과법을 실시하는 것에 비해 인공호흡기 이탈률 및 28일 생존율에 향상을 보인다고 보고하였다. Ronco 등[7]은 급성 신손상이 동반된 중환자 425명에 대한 전향적 무작위 연구를 통하여 지속적 정정맥 혈액여과법을 실시하는 경우 적어도 초여과량은 35 mL/kg/hour로 하는 것이 환자의 생존율을 향상시킨다고 하였다. Saudan 등[23]은 중환자실에서 신대치 요법이 필요했던 206명의 환자를 대상으로 지속적 정정맥 혈액여과법(혈액여과량 25 ± 5 mL/kg/hour)과 지속적 정정맥 혈액투석여과법(혈액투석량 18 ± 5 mL/kg/hour + 혈액여과량 24 ± 6 mL/kg/hour)을 비교한 결과 혈액여과에 혈액투석량을 추가하는 것이 생존율을 향상시킨다고 보고하였다.

반면 다기관의 무작위 전향적 연구에서 패혈증 환자에서 투석량을 늘리든 그렇지 않은 간에 예후에 차이가 없다고 보고[24-26]하여 현재까지의 guideline은 지속적 신대치 요법의 경우 25 mL/kg/hour의 투석량만 유지하면 된다고 되어 있다. 하지만 투석량을 늘린다고 하여 부정적인 효과가 뚜렷하지 않으며 처방된 투석량보다 환자에게 전달된 투석량이 적다는 여러 연구들[25,27-29]을 고려한다면 지속적 정정맥 혈액투석여과법으로 투석량과 초여과량을 합하여 40 mL/kg/hour 이상으로 유지하는 것이 타당하다고 판단된다.

결 론

급성 신손상이 동반된 중환자에 있어 실시하는 신대치 요법은 원인을 치료하는 것이 아니라 환자가 잘 회복될 수 있도록 도와주는 지지요법임을 잊지 말아야 할 것이다. 따라서 최선의 지지요법만이 생존 기회의 극대화를 가져올 수 있음을 명심하여 충분한 투석량을 보다 빠른 시기에 안정적으로 환자에게 실시하는 데 최선을 다하여야 할 것이다.

중심 단어: 신대치 요법; 급성 신손상

REFERENCES

1. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1597-1605.
2. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005;33:2194-2201.
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
4. Cruz DN, de Geus HR, Bagshaw SM. Biomarker strategies to predict need for renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial* 2011;24:124-131.
5. Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* 1999; 25:805-813.
6. Gibney RT, Bagshaw SM, Kutsogiannis DJ, Johnston C. When should renal replacement therapy for acute kidney injury be initiated and discontinued? *Blood Purif* 2008;26: 473-484.
7. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-30.
8. Bell M, Liljestam E, Granath F, Fryckstedt J, Ekbom A, Martling CR. Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20: 354-360.
9. Bent P, Tan HK, Bellomo R, et al. Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;71:832-837.
10. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyk TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:1027-1031.
11. Demirkiliç U, Kuralay E, Yenicesu M, et al. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg* 2004;19:17-20.
12. Macedo E, Malhotra R, Claude-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:509-515.
13. Oh HJ, Shin DH, Lee MJ, et al. Urine output is associated with prognosis in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy. *J Crit Care* 2013;28: 379-388.
14. Ronco C, Brendolan A, d'Intini V, Ricci Z, Wratten ML, Bellomo R. Coupled plasma filtration adsorption: rationale, technical development and early clinical experience. *Blood Purif* 2003;21:409-416.
15. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-2575.
16. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:R74.
17. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76: 422-427.
18. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, et al. Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996;28:S81-S89.
19. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-310.
20. Dunham CM. Clinical impact of continuous renal replacement therapy on multiple organ failure. *World J Surg* 2001; 25:669-676.
21. Chang JW, Yang WS, Seo JW, Lee JS, Lee SK, Park SK. Continuous venovenous hemodiafiltration versus hemodialysis as renal replacement therapy in patients with acute renal failure in the intensive care unit. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:417-421.
22. Piccinni P, Dan M, Barbacini S, et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2006;32:80-86.
23. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases surviv-

- al in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70: 1312-1317.
- 24. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359: 7-20.
 - 25. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai KR, Oster RA, Wille KM. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008;19: 1233-1238.
 - 26. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361: 1627-1638.
 - 27. Venkataraman R, Kellum JA, Palevsky P. Dosing patterns for continuous renal replacement therapy at a large academic medical center in the United States. *J Crit Care* 2002;17:246-250.
 - 28. Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, et al. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2009;13:R57.
 - 29. Claure-Del Granado R, Mehta RL. Assessing and delivering dialysis dose in acute kidney injury. *Semin Dial* 2011;24: 157-163.