

# Traitement par midodrine (Gutron®) de l'hypotension artérielle permanente d'un patient hémodialysé chronique

R. Montagnac<sup>1</sup>, P. Clavel<sup>1</sup>, B. Delhotal-Landes<sup>2</sup>, B. Flouvat<sup>2</sup>, S. Poulain<sup>2</sup> et F. Schillinger<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de néphrologie-hémodialyse, Centre hospitalier de Troyes

<sup>2</sup> Laboratoire de toxicologie et de pharmacocinétique, CHU Ambroise Paré, Boulogne

## Résumé • Summary

L'hypotension artérielle permanente, peu fréquente mais possible chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés, retentit de façon néfaste sur leur état physique et leur qualité de vie, les expose à des symptômes aigus à l'occasion des séances et répond mal aux moyens conventionnels. Le chlorhydrate de midodrine (Gutron®) est un produit bien adapté à ces patients puisque, par son action sur les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, il augmente significativement leur pression artérielle tout en étant bien toléré.

Les auteurs rapportent une observation de l'utilisation du midodrine chez un hémodialysé chronique, sur la plus longue période jusqu'alors publiée, documentée par une étude pharmacocinétique, et qui confirme que le chlorhydrate de midodrine donne d'excellents résultats et fait preuve d'une parfaite tolérance à long terme.

**Mots clés:** Hémodialyse chronique – Hypotension artérielle – Midodrine.

Chronic hypotension, although unfrequent in uremic patients on hemodialysis, accentuates the deterioration of patients physical state and thus, their general well-being. These patients often experience acute intradialytic symptoms and respond very poorly to conventional therapies. Well tolerated, midodrine is a suitable and effective choice as it raises blood pressure significantly through its effect on peripheral  $\alpha$ -adrenergic receptors.

The authors report observing the use of midodrine by a dialysis patient during the longest time period published to date, documented by a pharmacokinetic study, and that confirms the excellent results and proves long term tolerance for that drug.

**Key words:** Chronic hemodialysis – Arterial hypotension – Midodrine.

## INTRODUCTION

L'hypotension artérielle s'avère préjudiciable à la qualité de vie des hémodialysés chroniques et contribue à leur morbidité, voire leur mortalité. Le plus souvent, elle s'observe épisodiquement lors de séances de dialyse, occasionnant crampes, nausées, vomissements, parfois collapsus et/ou perte de connaissance, et pouvant favoriser la thrombose de l'abord vasculaire. En dépit des progrès médico-techniques, sa fréquence reste élevée puisqu'elle concerne 20 à 50% des séances,<sup>1-4</sup> chiffres qui risquent d'augmenter dans l'avenir compte tenu de la prévalence croissante des patients âgés et des diabétiques. Elle peut aussi s'avérer chronique permanente lorsque la pression systolique pré-dialytique ne dépasse habituellement pas 100 mmHg. Elle engendre alors asthénie, adynamie, troubles visuels, céphalées, malaises à type d'étourdissement, d'éblouissement et/ou de troubles de l'équilibre.

Ces deux situations, surtout si elles se conjuguent, pouvant s'avérer difficiles à gérer, toute nouvelle thérapeutique mérite d'être évaluée. Ainsi, utilisé initialement dans les hypotensions orthostatiques neurogènes sévères, primaires et secondaires (5-15), le chlorhydrate de midodrine\* ou  $\alpha$ -(2',5'-diméthoxyphényl)- $\beta$  glycinamido-éthanol-hydrochloride, a récemment été proposé à des hémodialysés chroniques. Il s'agit d'un précurseur qui, par hydrolyse enzymatique plasmatique (clivage de la glycine), donne un métabolite actif: le desglymidodrine (ou ST 1059), agissant directement sur les récepteurs  $\alpha$ 1 adrénergiques périphériques du système nerveux sympathique.<sup>10,16,17</sup> Ses bons résultats<sup>2,18-26</sup> en ont fait un élément intéressant au sein de l'arsenal dont nous disposons.<sup>27</sup>

\* Gutron® (comprimés à 2,5 mg de chlorhydrate de midodrine-Laboratoires Nycomed).

Nous rapportons ici son utilisation, la plus longue à notre connaissance, chez un hémodialysé chronique, qui démontre son efficacité et sa bonne tolérance au long cours. Son effet bénéfique s'est en outre manifesté en dépit de la cardiopathie et de l'artériosclérose de ce patient, ce qui paraît encourageant pour les sujets vasculaires de plus en plus nombreux dans la population des hémodialysés. L'étude pharmacocinétique réalisée nous a permis d'étayer quelques propositions thérapeutiques.

## ■ Observation

### ● Histoire de la maladie

Parvenu en insuffisance cardiaque globale au stade terminal de son insuffisance rénale, Mr HU, 62 ans, est traité par hémodialyse itérative à partir du 25 janvier 1993. Alors que tout antihypertenseur a été arrêté, ses pressions artérielles sont en moyenne de 90/50 cmHg au tensiomètre électronique et il présente de fréquentes hypotensions orthostatiques le confinant au lit. Cette mauvaise tolérance s'accroît au cours des dialyses et son abord vasculaire se thrombose.

Une échocardiographie, réalisée avant séance, note une importante dilatation des cavités gauches, un ventricule gauche hypertrophique, une fonction systolique altérée (fraction d'éjection à 0,48) et un épanchement péricardique de moyenne abondance. Du fait d'un nouvel épisode d'anasarque puis, en décembre, d'une tamponnade, le poids sec ne peut être augmenté, quelques essais antérieurs n'ayant d'ailleurs entraîné aucune amélioration hémodynamique.

Des lésions ischémiques du pied droit et d'angiodermite nécrotique bilatérales font mettre en évidence une artérite diffuse bilatérale.

Tout au long de l'année 1994 et des premiers mois de 1995, les chiffres de pression artérielle restent bas en permanence et de fréquentes diminutions au cours des séances, dont la durée est pourtant adaptée aux prises de poids souvent importantes, viennent accentuer leur habituelle mauvaise tolérance. Elles nécessitent, au cours de 80% de ces séances, la perfusion de gélatine fluide modifiée, les apports de sérum physiologique s'avérant inefficaces. Les contrôles échocardiographiques restent identiques.

Depuis l'initiation de l'hémodialyse, le dialyseur est à plaques de polyacrylonitrile et le dialysat au bicarbonate. Il n'y a ni anémie (sans recours à l'érythropoïétine), ni trouble ionique ou lipidique notable, ni stigmate de dénutrition ou d'hyperparathyroïdisme secondaire.

Le chlorhydrate de midodrine est débuté le 17 juillet 1995 à raison, initialement, d'un comprimé deux fois par jour.

### ● Evolution sous traitement

Une adaptation posologique est nécessaire avant d'obtenir une correction significative et durable des chiffres tensionnels (fig. 1). Le 2 décembre 1995, le patient prend 10 mg en deux prises tous les jours et, le 2 janvier 1996, 5 mg supplé-

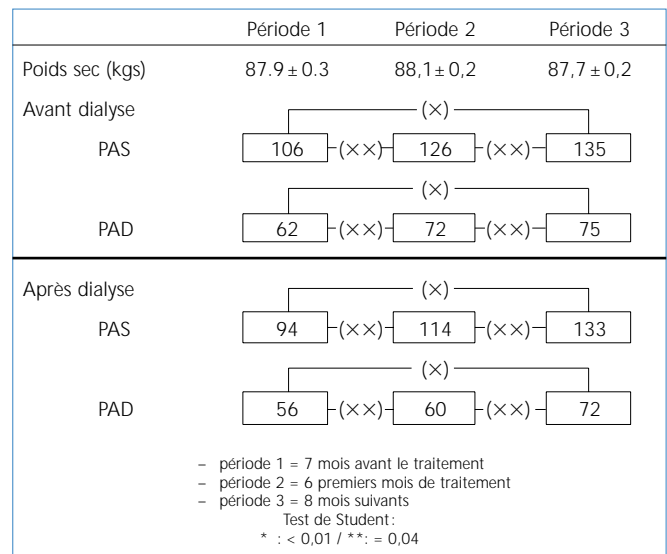


Fig. 1: Moyennes des poids et des pressions artérielles, systoliques (PAS) et diastoliques (PAD), observées avant et après dialyse.

mentaires lui sont donnés à la fin de la première heure de chaque séance.

Il va ainsi se trouver nettement amélioré, tant au cours des dialyses que des périodes intermédiaires, avec diminution des phénomènes d'intolérance précédemment observés. Ceci est objectivement corroboré par le retour de la durée des dialyses à quatre heures, malgré des prises de poids encore fréquemment importantes, par l'arrêt des perfusions de gélatine fluide modifiée et par l'absence d'hospitalisations liées à des incidents hémodynamiques.

A un an de traitement, aucun retentissement biologique particulier n'est constaté sur les paramètres hématologiques, la kaliémie, la glycémie, le bilan hépatique et lipidique.

Quatre ans et demi après son initiation, ce traitement, bien toléré cliniquement et biologiquement, est toujours poursuivi à la même posologie car tout essai de réduction s'est heurté à des diminutions mal tolérées de la pression artérielle. Celle-ci reste ainsi à des valeurs satisfaisantes pour le confort permanent du patient.

### ● Étude pharmacocinétique

Une étude pharmacocinétique nous a paru intéressante à réaliser, faute de données suffisantes dans la littérature en 1995, pour mieux étayer nos réflexions.

A. Les prélèvements sont effectués à l'aiguille artérielle, juste avant le branchement du circuit sanguin (= AV HD), en cours de séance, ou juste après la restitution (= AP HD) (tableau I).

La prise des comprimés est bi-quotidienne, qu'il y ait dialyse ou non, à 6 heures et 19 heures, et les séances débutent à 7 heures, soit une heure après la prise matinale.

B. Pour la détermination des taux plasmatiques de midodrine et de son métabolite (desglymidodrine ou ST 1059), l'échantillon plasmatique subit une extraction solide-liquide puis une étape de purification sur colonne Extrelut. L'extrait est analysé par chromatographie liquide à haute pression en phase inverse sur colonne C18 avec détection fluorimétrique.

**Tableau I :** Evolution des posologies, des taux plasmatiques de midodrine et de ST 1059 (en ng/ml) et des pressions artérielles.

Dates	Posologie/jour	Prélèvement	ST 1059	Midodrine	PA couché
02.09.95	2,5 mg 3 fois	AV HD	12,5	1,3	105/60
30.11.95	même posologie	AV HD	12,1	1,1	115/60
		AP HD	4,2	ND	120/80
02.01.96	5 mg 2 fois	AV HD	14,7	1,6	115/70
		AP HD	5	ND	110/60
18.01.96	5 mg 2 fois + 5 mg fin 1 <sup>re</sup> heure HD	AV HD	18	3,5	125/80
		fin 2 <sup>e</sup> heure	24,7	20,3	115/60
		AP HD	13,9	NQ	120/70
20.01.96	même posologie	AV HD	16,4	4,9	120/60
15.02.96	même posologie (mais non prise au lever)	AV HD	5,2	ND	130/70
		avant les 5 mg	3,4	ND	110/60
		1 heure après	25,9	19,9	120/60
		AP HD	13,6	10,4	130/90
17.02.96	même posologie	AV HD	22	3	125/80

NQ = < limite de quantification : 1 ng/ml.

ND = non détectable.

C. Les résultats amènent aux constatations suivantes :

- la demi-vie d'élimination du ST 1059 en hémodialyse, calculée selon la formule :

$$t_{1/2} \text{ el} = \frac{0,693}{K_{el}}$$

où  $K_{el} = \frac{\log \text{ concentration AV HD} - \log \text{ concentration AP HD}}{\text{temps entre les prélèvements AV et AP HD}}$

est de 2,6 heures, ce qui correspond à une augmentation de son élimination et confirme sa dialysance ;

- l'amélioration tensionnelle semble bien dose-dépendante puisque corrélée à la posologie et l'augmentation des taux plasmatiques ;
- après séance, en l'absence de prise per-dialytique supplémentaire, le taux de ST 1059 résiduel est plus élevé que chez un volontaire sain, alors que l'absence de midodrine en indique un catabolisme complet ;
- l'addition de 5 mg à la fin de la première heure de dialyse amène les taux plasmatiques de midodrine et de ST 1059 à des valeurs élevées une heure après, comme encore en fin de séance, ce qui confirme l'absorption et la transformation rapides du chlorhydrate de midodrine en desglymidodrine, l'absence de dégradation complète du midodrine au bout d'une heure et l'absence de disparition totale du ST 1059 en fin de dialyse.

## ■ Commentaires

Quel que soit son profil, compte tenu de ses effets néfastes chez l'hémodialysé chronique, l'hypotension artérielle doit être corrigée au mieux. Mais les différents moyens à notre disposition<sup>18-19,20,22,28</sup> peuvent avoir des effets délétères ou s'avérer inefficaces. L'étiopathogénie est en effet multi-factorielle et encore

incomplètement élucidée. Lors des dialyses, elle s'articule essentiellement autour des changements de pression osmotique et des réponses du débit cardiaque et des résistances vasculaires périphériques à l'hypovolémie induite par l'ultrafiltration effectuée, parfois excessive et/ou rapide. Ces réponses, d'autant plus altérées que l'hypotension artérielle existe aussi de façon permanente, varient d'un patient à l'autre et d'une séance à l'autre, en fonction:<sup>2,3,18,20,23,27-30</sup>

- de l'intervention du système nerveux autonome, au dysfonctionnement fréquent au stade terminal d'urémie ;
- de la fonction cardiaque systolique comme diastolique, éventuellement entachée d'une hypertrophie ventriculaire gauche, d'une cardiomyopathie dilatée, d'une atteinte coronarienne, de valvulopathies, de troubles rythmiques ;

- des variations des taux de substances vasoactives endogènes (telles que certaines cytokines, les catécholamines, la vasopressine, la rénine, l'angiotensine II, le monoxyde d'azote, etc.), avec possible déséquilibre entre agents vasoconstricteurs et vasodilatateurs ;
- de la capacitance veineuse, de la température corporelle et de l'ingestion de nourriture ;
- d'éventuelles thérapeutiques concomitantes à tropisme cardiovasculaire ;
- de réactions individuelles à la membrane de dialyse et aux agents stérilisants.

Parmi les mécanismes compensatoires possibles, le chlorhydrate de midodrine induit une action  $\alpha$ -sympathomimétique sélective périphérique conduisant à une vasoconstriction artériolaire et veineuse:<sup>16,17,31,32</sup> la première augmente la pression sanguine en accroissant la résistance vasculaire périphérique ; la réduction de la capacitance veineuse induite par la seconde diminue la volémie stagnante et augmente le retour veineux, donc le débit cardiaque. Ce produit est bien toléré sur le plan cardiaque du fait de sa spécificité d'action sur les  $\alpha$ -1 récepteurs et de l'absence d'effet  $\beta$ -adrénergique.<sup>32,33</sup> Son action sur le système nerveux central est minime puisqu'il ne franchit guère la barrière méningo-encéphalique.

### ● Pharmacologie du midodrine<sup>10,31,34-36</sup>

#### Chez le sujet sain

Après son administration orale, le chlorhydrate de midodrine est presque totalement absorbé puis rapidement hydrolysé dans le plasma en desglymidodrine, responsable de l'activité  $\alpha$ -adrénergique périphérique. La concentration maximale plasmatique (C<sub>max</sub>) du chlorhydrate de midodrine est atteinte en 20 à 40 minutes, celle de desglymidodrine en une heure.

La demi-vie d'élimination plasmatique du précurseur est de trente minutes, celle de son métabolite de trois heures mais ce dernier reste encore détectable dans le sérum dix heures après, alors que le midodrine est indétectable après deux heures. Cette libération lente du composé actif permet un effet plus prolongé que celui des autres agonistes sympathomimétiques.

Le midodrine sous forme inchangée (5%), son métabolite actif (40%) et leurs produits de dégradation (55%) sont éliminés dans l'urine en vingt-quatre heures pour plus de 90% de la dose administrée.

### Chez l'insuffisant rénal

La demi-vie d'élimination du midodrine et de son métabolite actif est augmentée mais la Cmax de ce dernier, deux heures après l'administration, est pratiquement la même que chez les sujets sains. Ainsi est proposé un allongement de l'intervalle entre deux prises plutôt qu'une diminution de la dose administrée.<sup>35</sup>

La faible liaison du midodrine et de son métabolite actif aux protéines (24 à 31%), de même que leur poids moléculaire à 290,75 daltons, en font des produits dialysables.

Blowey et coll.<sup>18</sup> ont montré chez un hémodialysé chronique anéphrique que les Cmax de midodrine et de son métabolite étaient respectivement obtenues 60 minutes (à 27,4 ng/ml) et 90 minutes (à 23,6 ng/ml) après une prise orale unique de 5 mg. Au bout de quatre heures, le midodrine avait presque totalement disparu du plasma (demi-vie de 50 minutes) alors que le desgly-midodrine avait une demi-vie prolongée de dix heures, demi-vie qui diminuait à 1,4 heure durant l'hémodialyse du fait de son épuration.

### ● Posologie – efficacité

La réponse pharmacologique étant dose-dépendante,<sup>7</sup> il faut atteindre un certain taux plasmatique pour obtenir un effet objectif sur les chiffres de pression artérielle, même si une amélioration symptomatique s'observe souvent avant la hausse tensionnelle. Cette augmentation des pressions artérielles améliore subjectivement le confort des patients<sup>2,19-23</sup> alors qu'objectivement, elle diminue le recours aux solutés de remplissage et permet de mieux les dialyser sans augmenter la durée des séances.<sup>23</sup> Cependant, les publications disposent de moins de recul et de résultats dans l'hypotension artérielle permanente, contrairement à ce que nous rapportons pour notre patient.

### ● Tolérance – effets secondaires

Chez les urémiques, comme chez les sujets sains, la tolérance du produit est excellente, sans anomalies électro-cardiographiques, neurologiques, respiratoires, biochimiques, ou hématologiques. Les effets secondaires parfois observés<sup>7,10,36</sup> (chez moins de 8% des volontaires sains) sont essentiellement des picotements du cuir chevelu, plus rarement des troubles cutanés ou digestifs, des céphalées, des tremblements, des troubles du sommeil, une irritabilité, des mictions impérieuses (0,5% des cas), une augmentation de la tension artérielle. Ils sont modérés et disparaissent habituellement après diminution de la posologie, si celle-ci s'avère nécessaire (moins de 1,5% des cas).

Ces effets favorables et cette bonne tolérance ne s'estompent pas avec le temps et ne sont obérés d'aucune accoutumance,<sup>20,22,23,31</sup> comme l'atteste également l'expérience de notre patient.

## ■ Propositions thérapeutiques

Forts de cette première expérience clinique favorable et de ces résultats pharmacocinétiques, nous utilisons ce produit en routine dans les hypotensions artérielles symptomatiques de nos patients, permanentes ou seulement per-dialytiques itératives, et ne répondant pas à d'autres mesures. Ainsi, selon les cas, prescrivons-nous le midodrine selon trois modes.

### 1. Chez les hypotendus permanents :

- soit de façon quotidienne, d'emblée à la dose de 7,5 à 10 mg par jour en trois ou deux prises pour augmenter ensuite progressivement, si besoin en fonction des résultats obtenus ;
- soit de façon identique mais, du fait de l'accentuation connue des symptômes lors des séances, avec une supplémentation par la prise de 5 voire 7,5 mg juste après le branchement. Le protocole de certains,<sup>21</sup> qui proposent une plus forte dose les jours de dialyse que les jours sans séance, s'en rapproche.

### 2) Chez les patients ne présentant des épisodes hypotensifs que lors des dialyses, mais fréquents et mal tolérés, nous ne donnons que cette supplémentation ponctuelle. D'autres auteurs<sup>18-20,22</sup> proposent ainsi une prise unique, de 2,5 à 10 mg selon les cas, trente à quarante-cinq minutes avant le début des séances.

Chez l'insuffisant rénal, l'augmentation de la demi-vie du midodrine et de son métabolite actif et l'épuration incomplète de celui-ci pourraient faire craindre son accumulation. Mais, à l'instar d'autres travaux,<sup>20,22,23</sup> notre expérience, qui porte maintenant non seulement sur ce patient à l'observation prolongée plus de quatre ans et demi mais aussi sur plusieurs autres de nos dialysés, ne fait pas état d'effets secondaires fâcheux. Ainsi, pour optimiser le rapport bénéfice/risque, bien que la fréquence et la sévérité de ces derniers soient limitées, il nous paraît utile non pas de s'entourer de dosages mais plutôt d'augmenter la posologie jusqu'à l'obtention de la pression artérielle souhaitée. La dose sera éventuellement diminuée, mais progressivement, lorsque les chiffres tensionnels observés dépassent cette cible ou si apparaissent des effets secondaires indésirables.

## ■ Conclusion

L'expérience que nous rapportons ici, certes limitée mais originale de par son étude pharmacocinétique et surtout son recul, confirme l'efficacité et la bonne tolérance du chlorhydrate de midodrine à long terme chez l'hémodialysé chronique présentant une hypotension artérielle permanente ne pouvant guère bénéficier des mesures correctives habituelles.

### Adresse de correspondance :

Dr R. Montagnac  
Service de néphrologie-hémodialyse  
Centre hospitalier de Troyes  
F-10003 Troyes Cedex



## Références

1. Kaufman AM, Polaschegg HD, Levin NW. Common clinical problems during hemodialysis. In: Nissenson AR, Fine EN (eds). *Dialysis therapy*. 2nd ed. Philadelphia, Hanley and Belfus, 1993; 109-11.
2. Perazella MA. Midodrine: A new therapy for intradialytic hypotension. *Semin Dial* 1997; 10: 245-7.
3. Sherman RA. The pathophysiologic basis for hemodialysis-related hypotension. *Semin Dial* 1988; 1: 136-42.
4. Steuer RR, Conis JM. The incidence of hypovolemic morbidity in hemodialysis. *Dial Transpl* 1996; 5: 272-81.
5. Fouad Tarazi FM, Okabe M, Goren H. Alpha sympathomimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. *Am J Med* 1995; 99: 604-10.
6. Ishii K, Ikeda Y. Clinical effects of midodrine hydrochloride on orthostatic hypotension accompanying diabetes mellitus. *Prog Med* 1987; 3: 598-605.
7. Jankovic J, Gildea JL, Hiner BC, Kaufman H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M, Fouad-Tarazi FM. Neurogenic orthostatic hypotension: A double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993; 95: 38-48.
8. Kaufmann H, Brannan T, Krakoff L, Yahr MD, Mandeli J. Treatment of orthostatic hypotension due to autonomic failure with a peripheral alpha-adrenergic agonist (midodrine). *Neurology* 1988; 38: 951-6.
9. Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly. *N Engl J Med* 1989; 321: 952-6.
10. Mc Tavish D, Goa KL. Midodrine: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in orthostatic hypotension and secondary hypotensive disorders. *Drugs* 1989; 38: 757-77.
11. Maser RE, Pfeifer MA, Dorman JS, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1218-22.
12. Pivinski SE, Jankovic J, Mc Elligott MA. A comparison of post space flight orthostatic intolerance to vasovagal syncope and autonomic failure and the potential use of the alpha agonist midodrine for these conditions. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 466-71.
13. Schirger A, Sheps SG, Thomas JE, Fealey RD. Midodrine: A new agent in the management of idiopathic orthostatic hypotension and Shy-Drager syndrome. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 429-33.
14. Tsutsui S. Clinical evaluation of midodrine hydrochloride on orthostatic syndrome – study on optimal dose. *J Clin Ther Med* 1987; 2: 177-97.
15. Vukovich RA, Caruso FS, Cohen J, Colquhoun J. Correction of severe orthostatic hypotension by midodrine: A new alpha adrenoreceptor agonist (Abstract). *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 123.
16. Ehringer H. Studies on the peripheral hemodynamics in man after intravenous infusion of a small dose of dl-1-(2',5'- dimethoxyphenyl)-2-glycinamidoethanol-(1)-hydrochloride (= ST 1085). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1971; 4: 415-20.
17. Thulesius O, Gjores JE, Berlin E. Vasoconstrictor effect of midodrine, ST 1059, noradrénaline, etilefrine and dihydro-ergotamine on isolated human veins. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16: 423-4.
18. Blowey DL, Balfe JW, Gupta I, Gajaria MM, Koren G. Midodrine efficacy and pharmacokinetics in a patient with recurrent intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 1996; 1: 132-6.
19. Cruz DN, Mahnensmith RL, Perazella MA. Intradialytic hypotension: Is midodrine beneficial in symptomatic hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis* 1997; 6: 772-9.
20. Cruz DN, Mahnensmith RL, Brickel HM, Perazella MA. Midodrine is effective and safe therapy for intradialytic hypotension over 8 months of follow-up. *Clin Nephrol* 1998; 50: 101-7.
21. Fang JT, Huang CC. Midodrine hydrochloride in patients on hemodialysis with chronic hypotension. *Renal failure* 1996; 2: 243-60.
22. Lim PS, Yang CC, Li HP, Lim YT, Yeh CH. Midodrine for the treatment of intradialytic hypotension. *Nephron* 1997; 77: 279-83.
23. Flynn JJ, Mitchell MC, Caruso FS, Mc Elligott MA. Midodrine treatment for patients with hemodialysis hypotension. *Clin Nephrol* 1996; 4: 261-7.
24. Flynn JJ, Mitchell MC, Caruso FS, Mc Elligott MA. A pilot evaluation of midodrine to treat patients with hemodialysis hypotension. *Comm 26th Annual Meeting of the ASN, Boston, 14-17 novembre 1993.*
25. Iida N, Tsubakihara Y, Shirai D, Imada A, Suzuki M. Treatment of dialysis-induced hypotension with L-threo-3,4-dihydroxy-phenylserine. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1130-5.
26. Kato M, Sugino N. Clinical evaluation of midodrine hydrochloride on hypotension related to hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Clin Report* 1987; 6: 2749-58.
27. Passauer J, Büssemaker E, Gross P. Dialysis hypotension: Do we see light at the end of the tunnel? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3024-9.
28. Daugirdas JT. Preventing and managing hypotension. *Semin Dial* 1994; 7: 276-83.
29. Daugirdas JT. Dialysis hypotension: A hemodynamic analysis. *Kidney Int* 1991; 39: 233-46.
30. Keshaviah P, Shapiro FL. A critical examination of dialysis-induced hypotension. *Am J Kidney Dis* 1982; 2: 290-301.
31. Pittner H, Stormann H, Enzenhofer R. Pharmacodynamic actions of midodrine, a new alpha-adrenergic stimulating agent, and its main metabolite ST1059. *Arzneimittelforschung* 1976; 26: 2145-54.
32. Yamazaki R, Tsuchida K, Aihara H. Effects of  $\alpha$ -adreno-receptor agonists on cardiac output and blood pressure in spinally anesthetized ganglion-blocked dogs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1988; 295: 80-93.
33. Marini U, Cecchi A, Venturini M. Controlled clinical investigation of dimephrine versus midodrine in the management of moderately decreased arterial blood pressure. *Curr Med Res Op* 1984; 9: 265-74.
34. Grobecker HF, Kees F. Pharmacokinetic parameters and haemodynamic actions of midodrine in young volunteers. *Int Angiol* 1993; 2: 119-24.
35. Oshima H, Kinoshita M. Pharmacokinetic study of midodrine hydrochloride on renal and/or hepatic disorder. *Clin Report* 1987; 8: 3622-32.
36. Zachariah PK, Bloedow DC, Moyer TP, Sheps SC, Schirger A. Pharmacodynamics of midodrine, an antihypotensive agent. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 586-91.

Page 184 blanche