

Hypotension artérielle chez le dialysé

P. Ureña

Service de néphrologie-dialyse, Clinique de l'Orangerie, Aubervilliers et Service des explorations fonctionnelles, Hôpital Tenon, Paris

Résumé • Summary

L'hypotension artérielle, définie comme une pression artérielle systolique < 100 mmHg, est la plus fréquente des complications chez le patient dialysé. Elle peut être classée en quatre types: l'hypotension artérielle chronique, la per-dialytique, le choc hypotensif et celle de cause fortuite. Sa physiopathologie est relativement claire lorsqu'elle est secondaire à la diminution du volume intra-vasculaire engendrée par l'ultrafiltration progressive pendant la séance de dialyse. Cependant, des nouveaux mécanismes paraissent jouer également un rôle important dans la survenue de l'hypotension, tels que le dysfonctionnement du système nerveux autonome et l'accumulation des substances vaso-actives comme l'adrénomedulline, le monoxyde d'azote et le diméthyl d'arginine asymétrique. Les épisodes hypotensifs au cours de la dialyse peuvent favoriser la survenue des complications aiguës telles que l'ischémie myocardique, l'accident vasculaire cérébral ischémique, la thrombose veineuse (veine de la rétine), l'ischémie colique et l'aggravation de l'artérite des membres inférieurs. De façon chronique, l'hypotension artérielle pré-dialytique s'associe à un taux de mortalité accru. Le but de cet article est de revoir les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'hypotension artérielle du patient dialysé, le traitement et les mesures préventives possibles.

Mots clés: Pression artérielle – Hémodialyse – Ultrafiltration – Monoxyde d'azote – Adrénomedulline.

Arterial hypotension, defined as a systolic blood pressure < 100 mmHg, is the most frequent complication in dialysis patients. Four types of hypotension can be identified: chronic, per-dialytic, hypotensive shock and the hypotension due to an unexpected cause. The pathophysiology is relatively well known when the hypotension is secondary to a decrease in the intravascular volume provoked by a sustained ultrafiltration rate during the dialysis session. However, new mechanisms also appear to play an important role, namely, the dysfunction of the autonomic nervous system and the plasmatic accumulation of vasoactive substances such as adrenomedullin, nitric oxide, and asymmetric dimethyl arginine. Hypotensive episodes can be responsible of acute vascular complications such as myocardial ischemia, ischemic cerebro-vascular accidents, venous thrombosis (retina vein), intestinal ischemia and the aggravation of lower member arteritis. In the long-term, pre-dialysis hypotension has been found associated with an increased mortality rate. The goal of this article is to review the pathophysiological mechanisms involved in the arterial hypotension of dialysis patients, its treatment and the potential preventive measures.

Key words: Blood pressure – Hemodialysis – Ultrafiltration – Nitric oxide – Adrenomedullin.

■ Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) s'accompagne souvent d'un processus d'athérosclérose considéré par beaucoup d'experts comme accéléré. Ce phénomène serait, en grande partie, responsable de la haute fréquence de problèmes cardiovasculaires et de la diminution de l'espérance de vie chez ces malades par rapport à la population générale.^{1,3} Ainsi plus de 40% de ces malades décèdent suite à des complications cardiaques: infarctus aigu du myocarde, arrêt cardiaque et troubles du rythme.⁴ Des nombreux facteurs favorisant ces complications ont été clairement identifiés, notamment, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, l'hyperhomocystéinémie, la dysfonction endothéliale, le tabagisme, le stress oxydatif, l'inflammation, etc.⁵ Cependant, très peu d'attention est donnée à l'hypotension artérielle et/ou au contrôle excessif de l'hypertension artérielle. Or on sait que l'hypotension artérielle est la plus fréquente des complications du patient dialysé et ceci en dépit des progrès technologiques apportés aux appareils de dialyse. L'importance de cette complication

ne cesse d'être soulignée par quelques auteurs puisqu'elle contribue à la mauvaise tolérance de séances de dialyse et à un manque de « bien-être », elle peut devenir un vrai handicap pour certains malades. Lorsqu'elle survient de façon itérative au cours des dialyses, elle peut être la cause d'une épuration inefficace, d'une augmentation des dépenses à court et à long terme, aussi bien à cause des consommables qu'à cause de l'importante morbidité et mortalité chez ces malades. Le but de cet article est de revoir les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'hypotension artérielle du patient dialysé, son traitement et les mesures préventives.

■ Définition

Est considéré comme hypotendu tout adulte dont la pression artérielle systolique ne dépasse pas 100 mmHg. La pression artérielle diastolique dépasse rarement 70 mmHg dans ces situations. A défaut d'étude et de consensus ces mêmes valeurs sont

appliquées aux patients dialysés, mais il est possible que le système cardiovasculaire des patients urémiques dialysés se soit adapté à des variations volémiques itératives et supporte mieux des chiffres tensionnels encore plus bas que les sujets à fonction rénale normale.

■ Classification et données épidémiologiques

Chez les patients dialysés quatre types d'hypotensions artérielles peuvent être observés :

1. L'hypotension artérielle chronique, le patient a une pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg en permanence, même lorsqu'il arrive à sa séance de dialyse après le « week-end » avec 3 ou 4 kg de surcharge hydrosodée.^{6,7} Environ 10% des patients dialysés sont hypotendus chroniques et cette incidence est probablement encore plus importante chez les patients dialysés pendant plus de dix ans.⁸ L'incidence varie aussi en fonction de la valeur limite inférieure de la tension artérielle systolique prise en compte (90-110 mmHg), elle peut ainsi atteindre 25%.^{6,7,9} Chez les patients traités par dialyse péritonéale ambulatoire chronique l'incidence de l'hypotension artérielle est de l'ordre de 12%, avec un tiers de ces patients pour qui la cause de l'hypotension artérielle est indéterminée.¹⁰

2. L'hypotension artérielle per-dialytique, celle généralement induite par l'ultrafiltration et la perte de poids au cours de la dialyse. Elle touche environ 30 à 40% des patients.^{9,11} Cependant, l'ultrafiltration n'est pas la seule responsable de l'hypotension per-dialytique puisqu'un bon nombre d'épisodes surviennent lors de dialyses isovolémiques ou sans ultrafiltration.¹²

3. Le choc hypotensif ou réflexe de Bezold-Jarisch. Il est impossible de connaître aujourd'hui quelle est sa fréquence exacte, mais elle serait de l'ordre de 1-5 épisodes par 100 séances de dialyses effectuées.^{13,14}

4. L'hypotension de cause fortuite, secondaire à un événement intercurrent inattendu comme l'infarctus du myocarde, la rupture d'un anévrisme artérielle, l'arythmie cardiaque, l'embolie pulmonaire, l'hémorragie digestive, la décharge bactériémique, le choc anaphylactique, etc. La physiopathologie de cette hypotension ne sera pas discutée dans cet article.

■ Physiopathologie

● Hypotension artérielle chronique

La physiopathologie de l'hypotension artérielle chronique du dialysé, en dehors du patient anéphrique, est encore mal élucidée. Plusieurs mécanismes pourraient être impliqués, notamment, la présence d'une neuropathie autonome due à l'urémie, une diminution de l'effet vasopresseur des catécholamines (noradrénaline et adrénaline)^{15,18} et de l'angiotensine II (Ag-II),¹⁹ une surproduction de monoxyde d'azote (NO),¹⁸ une augmentation de la concentration plasmatique d'adrénomédulline,²⁰ parmi d'autres. Ces anomalies sont souvent associées à un profil clinique particulier comme le décrit le tableau I.

Tableau I : Cause d'hypotension artérielle chronique chez le patient dialysé.

Rénales
• Patient anéphrique
Cardiovasculaires
• Insuffisance cardiaque
• Infarctus myocardique
• Troubles du rythme cardiaque
• Troubles de la fonction cardiaque diastolique
• Valvulopathies
Hépatiques
• Cirrhose hépatique avec ascite
Systémiques
• Age avancé
• Ancienneté en dialyse
• Amylose
• Insuffisance surrénalienne
• Hypothyroïdie
• Anémie sévère
• Malnutrition
• Syndrome néphrotique
• Hypovolémie, déshydratation
• Poids sec excessivement bas
• Hypocalcémie
• Déficit en carnitine
Système nerveux
• Neuropathie autonome urémique
• Neuropathie diabétique
• Insuffisance autonome (syndrome de Shy-Drager)
Infectieuses
• Etats bactériémiques ou septiques
Médicaments
• Anti-hypertenseurs
• Neuroleptiques ou antidépresseurs (inhibiteurs de la MAO, tricycliques, etc.)
• Antinéoplasiques (vincristine)

Les manifestations cliniques de l'hypotension sont classiques, ces patients se plaignent de fatigue, manque d'élan vital et de force musculaire, dépression nerveuse, troubles visuels, vertiges, nausées, céphalées, confusion, hypotension orthostatique, hypothermie des extrémités, diminution voire perte de la libido, etc.

Biologiquement les patients hypotendus chroniques semblent avoir une augmentation significativement plus forte des catécholamines et/ou des autres hormones vasopressives ou vasodilatrices que les patients normotendus.^{19,20,21} Ce qui suggère l'existence d'un dysfonctionnement du système nerveux autonome. Ces malades sont incapables d'augmenter leur résistance périphérique et leur fréquence cardiaque malgré des taux élevés de catécholamines. La résistance aux catécholamines serait due à une « down régulation » des adréno-récepteurs, et celle de l'angiotensine II à une diminution du nombre des récepteurs à l'angiotensine II.^{17,19} Il est à signaler que ces hypothèses sont contestées car lorsque le métabolisme de la noradrénaline est étudié par des méthodes radio-isotopiques, les patients dialysés auraient une diminution de la synthèse et de la réutilisation de la noradrénaline.²² Le tableau II résume ces anomalies biologiques et mentionne d'autres molécules impliquées dans la régulation de la pression artérielle, dont on ne connaît pas la concentration en cas d'hypotension artérielle chronique.

Tableau II: Profil biologique chez le patient dialysé hypotendu chronique.

Molécules vasoconstrictives	
• Noradrénaline	Augmentée
• Adrénaline	Augmentée
• Dopamine bêta-hydroxylase	Augmentée
• Rénine	Augmentée
• Aldostérone	Augmentée
• Endothéline-1	Normale
• Arginine-vasopressine (ADH)	?
• Thromboxane A2	?
• ADMA (asymetrical dimethyl arginine, inhibiteur naturel de la synthèse du monoxyde d'azote inductible)	Augmentée
Molécules vasodilatatrices	
• Nitrite/nitrate et monoxyde d'azote (NO)	Augmentés
• Adrénomédulline	Augmentée
• Adénosine	Augmentée
• GMPc	Normal
• Calcitonine-gene-related peptide (CGRP)	?
• Peptide natriurétique (ANP)	?
• Prostaglandine E2	?
• Sérotonine	?
• Histamine	?
• Bradykinine	?
• Interleukine 1 (IL-1)	?
• Facteur nécrosant de tumeurs (TNF)	?
• PTH et PTHrP	?

Des tests physiologiques caractériseraient les patients hypotendus chroniques. La réponse à la manœuvre de Valsalva (expiration forcée), considérée comme une mesure indirecte du fonctionnement de l'arc baroréflexe dans sa totalité (sympathique/parasympathique)^{23,24} et dans laquelle le volume des cavités cardiaques diminue et la fréquence cardiaque s'accélère, est souvent altérée chez les hypotendus dialysés, même si des résultats contradictoires ont été rapportés par quelques auteurs. Également, la réponse à la manœuvre de Müller (inspiration profonde à glotte fermée), test indirect de la fonction parasympathique, où le cœur se dilate et la fréquence cardiaque se ralentit, est diminuée chez les patients hypotendus chroniques.^{16,25} L'augmentation de la pression artérielle après contraction répétée de la main opposée pendant trois minutes « hand-grip test », test indirect de l'activité sympathique,²⁶ est significativement diminuée chez les hypotendus.¹⁶ Dans l'analyse spectrale de la fréquence cardiaque, test des fonctions sympathique (LF ou basse fréquence 0,04-0,15 Hz) et parasympathique (HF ou haute fréquence 0,15-0,40 Hz) du système autonome, les patients hypotendus présentent un ratio LF/HF significativement plus élevé que les normotendus, suggérant un déséquilibre en faveur de l'activité parasympathique.^{27,28} Également, la diminution de l'activité sympathique chez ces malades a été mise en évidence par sa mesure directe par microneurographie au niveau du nerf péroné.¹⁴ L'étude par échographie cardiaque de stress montre que l'augmentation de l'index cardiaque, de la fraction d'éjection et de la pression systolique après l'administration de dobutamine (agoniste bêta-adrénergique), est inférieure chez les dialysés hypotendus comparés aux normotendus.²⁹ L'échographie cardiaque montre aussi que ces patients ont généralement une fonction

diastolique, aussi bien ventriculaire gauche que droite, altérée.³⁰ La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) confirme le diagnostic d'hypotension chronique et montre l'absence de rythme nyctéméral de la pression artérielle, cela n'est pas spécifique aux patients hypotendus puisque la même anomalie est retrouvée chez les patients traités par DPCA et les hémodialysés normotendus.³¹

● Hypotension artérielle per-dialytique

La physiopathologie de l'hypotension artérielle per-dialytique est essentiellement due à la diminution du volume intra-vasculaire et à la baisse du volume d'éjection systolique provoquées par l'UF progressive au cours de la dialyse. Cependant, l'ultrafiltration n'est pas l'unique responsable de l'hypotension per-dialytique puisqu'un bon nombre d'épisodes surviennent pendant des dialyses isovolémiques ou sans ultrafiltration,¹² et que seulement chez 30-40% des patients cette complication devient notable et symptomatique. En réponse à l'hypovolémie, l'organisme augmente le transfert de liquide de l'espace interstitiel vers l'espace intra-vasculaire par un phénomène appelé par les Anglo-saxons « refilling rate » ou taux de remplissage vasculaire. Plus ce mécanisme est efficace plus le volume intra-vasculaire et la pression artérielle se maintiendront stables pendant la dialyse. Cela exige un équilibre entre les flux osmotiques et hydrostatiques entre les deux compartiments régis par la loi de Starling.³² Le tableau III décrit les facteurs déterminant le remplissage vasculaire. A titre d'exemple, lorsqu'un sujet est en état d'hyperhydratation le taux de remplissage peut suivre ou s'adapter à un taux d'UF d'environ deux litres par heure pendant un certain temps (généralement inférieur à une heure) sans diminution notable du volume intra-vasculaire (environ 15%).^{13,33,34} Or la baisse tensionnelle est assurée une fois que le volume intra-vasculaire atteint le seuil de 50 ml/kg de poids corporel.³⁵ Avant ce stade, et lorsque le remplissage vasculaire ne suit plus le taux d'UF imposé par la machine de dialyse, l'organisme fait appel à d'autres mécanismes pour essayer de maintenir stable la pression artérielle moyenne malgré la diminution de la pression pulsée, notamment à : 1) une stimulation sympathique ; 2) une vasoconstriction périphérique et 3) une tachycardie.

Tableau III: Facteurs déterminant le remplissage vasculaire.

1. Le gradient de pression hydrostatique entre l'espace interstitiel et l'espace capillaire
2. Le gradient de pression oncotique entre l'espace capillaire et l'espace interstitiel
3. Le gradient de pression osmotique entre l'espace capillaire et l'espace interstitiel pendant l'UF
4. La conductivité hydraulique de la paroi capillaire
5. Le coefficient de perméabilité capillaire aux protéines plasmatiques

A partir de ces considérations physiologiques, on peut décrire cinq grandes situations prédisposant aux épisodes d'hypotension artérielle per-dialytique: 1) un taux de remplissage vasculaire insuffisant ; 2) un dysfonctionnement du système nerveux autonome ; 3) une altération de la fonction diastolique ventriculaire

gauche et droite; 4) un déséquilibre dans la concentration des agents vasoactifs, et 5) autres facteurs liés à la technique de dialyse.

Remplissage vasculaire

Le taux de remplissage vasculaire peut être insuffisant en raison des éléments suivants: 1) une déplétion du volume hydrique de l'espace interstitiel suite à une erreur dans l'estimation du poids sec, le poids idéal du patient étant trop bas; 2) une osmolarité plasmatique effective basse à cause de l'utilisation d'un dialysat trop pauvre en sodium par rapport à la natrémie du patient. Il est aujourd'hui admis que la concentration de sodium dans le dialysat joue un rôle capital dans le maintien de la vitesse de remplissage vasculaire;³⁶ 3) une diminution de la pression oncotique de l'espace capillaire en rapport avec une hypoalbuminémie, ou une anémie importante; 4) une augmentation de la pression hydrostatique dans l'espace capillaire comme dans les cas d'insuffisance cardiaque congestive, et 5) une perméabilité capillaire aux protéines anormalement augmentée comme dans les syndromes anaphylactiques.

Dysfonctionnement du système nerveux autonome

Le dysfonctionnement du système nerveux autonome a déjà été évoqué ci-dessus, les patients dialysés hypotendus chroniques et ceux présentant des épisodes itératifs d'hypotension artérielle per-dialytiques ont: 1) des concentrations plasmatiques de catécholamines élevées mais peu efficaces du fait d'une «down régulation» des récepteurs adrénergiques;^{17,21} 2) un déséquilibre en faveur de la fonction nerveuse autonome parasympathique par rapport à la sympathique,¹⁴ d'où une réponse inadéquate de la fréquence cardiaque et des résistances vasculaires périphériques à la déplétion volémique induite par l'UF.

Cardiomyopathie

La présence d'une cardiomyopathie urémique ou d'une altération de la fonction diastolique ventriculaire gauche et droite aggrave l'instabilité vasculaire et prédispose aux épisodes hypotensifs per-dialytiques comme l'ont déjà démontré plusieurs études.^{30,37}

Agents vasoactifs

L'action des agents vasoactifs est sans aucun doute un élément-clé dans la survenue de l'hypotension artérielle per-dialytique. De nombreuses études ont cherché à démontrer qu'un déficit en molécules vasoconstrictives ou un excès en molécules vasodilatatrices pouvait expliquer l'hypotension. Outre l'accumulation des catécholamines et la «down régulation» de leurs récepteurs, il a été également montré que l'adrénaline et la noradrénaline étaient dialysables et diminuaient au cours de la dialyse.³⁸ En dehors des patients anéphriques, l'activité rénine plasmatique, l'angiotensine II et l'aldostérone sont plus élevées chez les patients dialysés hypotendus que chez les normotendus, mais il existe une résistance vasculaire à l'action vasoconstrictive de ces molécules.^{16,19} Le rôle joué par l'arginine-vasopressine est très controversé. Dans une étude récente, chez cinq patients présentant des hypotensions per-dialytiques, les taux plasmatiques d'arginine-

vasopressine augmentaient significativement en réponse à la déplétion hydrosodée. Ceci laisse supposer qu'elle pourrait jouer un rôle atténuateur dans la baisse tensionnelle per-dialytique en augmentant les résistances périphériques.³⁹ Cependant, des études plus anciennes n'ont pas réussi à mettre en évidence ces effets.⁴⁰ L'adénosine et ses métabolites (inosine, hypoxanthine et xanthine) peuvent aussi jouer un rôle dans l'hypotension, leur concentration plasmatique augmente lorsque la tension artérielle baisse au cours de la dialyse.⁴¹ De plus, la caféine aurait un effet préventif de l'hypotension via l'inhibition du récepteur de l'adénosine.⁴¹

Tout récemment, la découverte du monoxyde d'azote (NO) comme l'un des vasodilatateurs locaux d'importance dans la régulation de la pression artérielle,⁴² a permis d'émettre l'hypothèse que le NO pourrait être à l'origine des hypotensions per-dialytiques.⁴³⁻⁴⁵ Le NO serait produit par les cellules endothéliales en réponse à la stimulation par des cytokines telles que l'IL-1 et le TNF souvent élevées dans le plasma des patients dialysés et capables de stimuler l'expression de l'ARNm de la synthèse du NO.⁴⁵ Le NO serait également impliqué dans l'inhibition de l'activité du système nerveux autonome sympathique observée chez les dialysés hypotendus,^{46,47} ainsi que dans l'instabilité cardiovasculaire lors de dialyse à l'acétate^{44,48} et avec des membranes de dialyse bio-incompatibles.⁴⁹

La concentration plasmatique du monoxyde d'azote est difficilement mesurable dans la circulation sanguine car la demi-vie de ce radical libre gazeux n'est que de 10-30 secondes, il diffuse rapidement à travers toutes les membranes cellulaires et subit une décomposition rapide après réaction avec l'oxygène et l'hème.⁵⁰ Alternativement, on le dose indirectement en mesurant les taux de nitrites et de nitrates, produits finaux de son métabolisme. En l'occurrence, les taux plasmatiques pré-dialytiques de nitrite et/ou nitrate pourraient être utilisés comme marqueurs prédictifs du risque d'hypotension per-dialytique.⁴⁶ Le poids moléculaire du NO et de ses métabolites ne dépasse pas 30 Da, ce qui résulte en leur épuration par toutes les membranes de dialyse. La diminution de NO pendant la dialyse aurait logiquement un effet positif sur la tension artérielle. Mais il est intéressant de noter que la concentration plasmatique de NO diminue significativement lors d'une dialyse standard chez les patients normotendus alors que la baisse chez les patients hypotendus est très variable d'un patient à un autre.⁵¹ La surproduction de NO pendant une séance de dialyse avec hypotension ne peut être expliquée par une expression de novo de la synthèse du NO inductible (iNOS), car cela nécessite plus de quatre heures. En fait, la iNOS est déjà hautement exprimée dans les cellules vasculaires des patients hypotendus.^{52,53} De plus, un inhibiteur naturel du NO, le diméthyl d'arginine asymétrique (ADMA), considéré comme un facteur vasopressif, s'accumule dans le plasma des patients hémodialysés⁵⁴ et diminue au décours de la séance de dialyse. Une corrélation positive a été observée entre la diminution de la concentration d'ADMA et la survenue des épisodes hypotensifs per-dialytiques.^{55,56} Finalement, il est à signaler que les laboratoires Medinox Inc., aux Etats-Unis développent aujourd'hui des produits à base de carbamate capables de capter le NO et de diminuer les épisodes hypotensifs per-dialytiques sans provoquer d'hypertension, un des ces produits, le NOX-100 est actuellement en phase II.⁵⁷

L'adrénomédulline est un peptide de 52 acides aminés premièrement isolé à partir d'un phéochromocytome et qui possède

un puissant effet vasodilatateur.⁵⁸ Sa concentration plasmatique est plus élevée chez les patients dialysés hypotendus chroniques que chez les normotendus.^{20,59,60} Aucune étude pour le moment n'a suivi l'évolution de la concentration plasmatique de l'adrénomédulline chez des patients sujets à des épisodes hypotensifs per-dialytiques majeurs.

Le rôle joué dans l'hypotension per-dialytique d'autres molécules vasoactives comme l'endothéline-1, le thromboxane A2, le CGRP, l'ANP, la prostaglandine E2, n'est pas encore élucidé.

Autres facteurs liés à la technique de dialyse

Les facteurs intrinsèques à la technique de dialyse impliqués dans la survenue de l'hypotension artérielle per-dialytique sont multiples et ils ont, pour la plupart, déjà fait l'objet de révisions exhaustives, ils seront cités dans le tableau IV avec les références correspondantes.

Tableau IV : Facteurs liés à la technique de dialyse prédisposant à l'hypotension artérielle per-dialytique.

Acétate dans le dialysat ^{61,62}
L'hypoxie ⁶³
L'osmolarité du dialysat ⁶⁴
Concentration de calcium dans le dialysat ⁶⁵
Concentration de potassium dans le dialysat ⁶⁶
Hémofiltration provoque moins d'hypotension que l'hémodialyse
Température du dialysat ⁶⁷
Biocompatibilité (membranes) ⁶⁸
Qualité bactériologique du dialysat ⁶⁹
Durée de la séance de dialyse (dialyse longue) ⁷⁰
Alimentation pendant la dialyse (glucose/insuline) ^{71,72}
Héparine ⁷³
Autres

● Choc hypotensif

Le choc hypotensif ou réflexe de Bezold-Jarisch est un accident peu fréquent mais grave de la dialyse. Il survient une fois que le patient a atteint une réduction critique de son volume intra-vasculaire (< 50 ml/kg de poids corporel). Il se manifeste par une hypotension artérielle sévère, souvent précédée d'une constellation de signes cliniques de l'hyperactivation du système autonome sympathique et de l'hypotension artérielle: bâillement, tachycardie, toux, transpiration, douleurs abdominales, crampes musculaires, nausées, vomissements, etc. Sa physiopathologie est mal expliquée mais il est généralement admis qu'à ce degré d'hypovolémie et d'hypotension, paradoxalement l'organisme répond par une bradycardie et une vasodilatation périphérique, peut-être pour sauvegarder une circulation coronaire minimale et éviter l'ischémie myocardique. Le réflexe est probablement déclenché par les mécanorécepteurs cardiaques suite aux contractions ventriculaires de plus en plus vigoureuses en face d'un ventricule de plus en plus vide.⁷⁴ La stimulation vagale par ces mécanorécepteurs surpasserait l'activité sympathique par un mécanisme de désactivation adrénergique. Cependant,

d'autres mécanismes pourraient exister pour expliquer le réflexe de Bezold-Jarisch, puisque le même tableau d'hypotension, bradycardie et vasodilatation est observé chez des patients transplantés cardiaques dont le cœur est dénervé.^{75,76}

La figure 1 décrit la succession des événements donnant lieu au choc hypotensif.

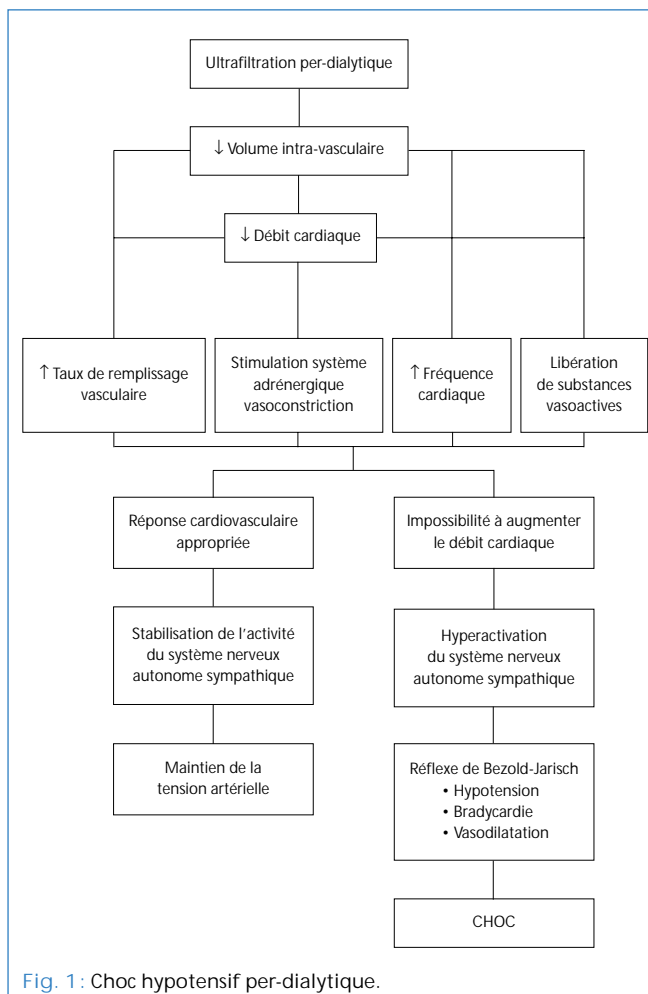


Fig. 1 : Choc hypotensif per-dialytique.

■ Complications de l'hypotension

Malheureusement, pour ce qui est des complications aiguës de l'hypotension, très peu d'études ont été réalisées. Mais logiquement les épisodes hypotensifs peuvent favoriser voire être à l'origine des complications comme: l'ischémie myocardique, l'accident vasculaire cérébral ischémique, la thrombose veineuse (veine de la rétine), l'ischémie colique, l'aggravation de l'artérite des membres inférieurs, etc. Des études contrôlées restent à pratiquer afin de déterminer si les patients hypotendus chroniques et ceux ayant des hypotensions artérielles per-dialytiques présentent plus de complications vasculaires d'allure ischémique que les patients normotendus.

En ce qui concerne les complications à long terme trois études récentes suggèrent une association entre l'hypotension artérielle pré-dialytique et le taux de mortalité. La première étude réalisée au Japon a suivi une cohorte de 1243 patients hémodialysés de

janvier 1991 à décembre 1995. Trois cent quarante-deux décès ont été enregistrés pendant cette période. Le taux de mortalité corrélait inversement avec la valeur de la pression artérielle diastolique pré-dialyse (PADP). Le pourcentage de décès était de 40% si la PADP était < 70 mmHg, de 35% entre 70-79 mmHg, de 25% entre 80-99 mmHg et de 13% si > 100 mmHg. Les auteurs concluaient que la PADP basse pouvait être un marqueur de dénutrition et/ou de maladie cardiovasculaire car ces patients avaient aussi une hypoalbuminémie.⁷⁷ La deuxième étude réalisée aux Etats-Unis comportait 4499 patients suivis pendant environ deux ans et cinq mois. Elle a montré une augmentation significative du risque relatif de mortalité lorsque la pression artérielle systolique pré-dialyse était inférieure à 110 mmHg (RR = 1,86). L'hypertension systolique pré-dialyse n'augmentait pas le RR dans cette étude.⁷⁸ La troisième étude, également réalisée aux Etats-Unis, a suivi 5433 patients hémodialysés pendant cinq ans. Les auteurs ont démontré l'absence de corrélation entre l'hypertension artérielle systolique ou diastolique avant dialyse et le taux de mortalité de cause cardiovasculaire. En revanche, l'hypertension systolique post-dialyse (> 180 mmHg) et la diastolique (> 90 mmHg) s'associaient à une augmentation du RR de mortalité cardiovasculaire, de façon respective (1,96 et 1,73). Similairement, le RR était augmenté si la pression artérielle systolique pré- ou post-dialyse était < 110 mmHg. Les auteurs suggéraient l'existence d'une relation étroite en forme de U (courbe en U) entre le risque de mortalité cardiovasculaire et l'hypo/hypertension artérielle,⁷⁹ les valeurs extrêmes de pression artérielle, hautes ou basses, augmentant le RR de mortalité.

L'analyse de ces études montre clairement qu'il existe une relation entre le taux de mortalité et l'hypotension artérielle. Cependant, il ne faut pas que cet argument soit un prétexte pour ne pas traiter correctement l'hypertension artérielle du dialysé.⁸⁰

■ Prévention

La prévention commence par l'identification des patients à risque d'hypotension per-dialytique et dont le profil peut être déduit à partir du tableau II. Généralement, il s'agit des patients âgés, traités depuis de longues années par dialyse itérative, diabétiques, insuffisants cardiaques, anémiques et dénutris.

La seconde règle d'or est de bien estimer le poids sec idéal avec des méthodes les plus objectives possibles : radiographie du thorax avec mesure de l'index thoracique, échographie cardiaque avec mesure du volume d'éjection, l'index de masse myocardique et fonction diastolique, mesure échographique du diamètre des gros vaisseaux, bioimpédance tissulaire, absorptiométrie (dual energy X-Ray absorptiometry ou DEXA), etc. La mesure échographique du diamètre de la veine cave inférieure est étroitement corrélée avec le volume intra-vasculaire.⁸¹⁻⁸⁴

Plusieurs moyens de prévention peuvent être proposés.

- Conseiller le patient de l'importance d'une prise de poids inter-dialytique raisonnable (< 5% du poids corporel).
- Maintenir l'hémoglobine > 10 g/dl.
- Eviter la prise des antihypertenseurs avant la séance de dialyse.
- Eviter la prise de nourriture avant et pendant la dialyse.^{85,86}
- Prolonger le temps de dialyse au maximum afin de réduire le taux d'UF.⁷⁰
- Eviter l'acétate comme tampon dans le liquide de dialyse.⁶¹

- Utiliser une concentration de sodium dans le dialysat adéquate, dans la mesure du possible, utiliser des « profils » variables de sodium et d'osmolarité.⁸⁷
- Abaisser la température du dialysat vers les 35-36,5°C.^{88,89}

La mesure du volume intra-vasculaire de façon continue pendant la dialyse, par des techniques diverses, conductivité électrique,⁹⁰ densité spécifique, densité optique,^{91,92} concentration de l'hémoglobine⁹³ et de l'hématocrite,^{94,95} devrait servir comme moyen d'alerte afin de réduire le nombre des épisodes hypotensifs.

Dans la mesure du possible, il faut analyser l'état du système nerveux autonome sympathique et parasympathique pour mieux identifier les patients à risque hypotensif.

■ Traitement

Le traitement médicamenteux du patient hypotendu chronique est encore mal défini. Il faut essayer d'augmenter la résistance vasculaire périphérique, le retour veineux et le débit cardiaque. Des résultats satisfaisants sont parfois obtenus en conseillant le patient de porter des bas de contention aux membres inférieures et/ou en prescrivant des médicaments sympathomimétiques. Ces expériences restent à être confirmées par des études contrôlées.

Le traitement de l'hypotension artérielle per-dialytique consiste en quelques principes de base : arrêt de l'UF, mettre le patient en position de Trendelenburg, diminuer le débit de la pompe à sang (150-200 ml/mn), perfusion de solutés salés, perfusion de macromolécules (dextran, cristalloïdes, albumine, etc). Signalons que les perfusions de manitol et de dextran ne sont plus utilisées à cause de leur accumulation et toxicité⁹⁶⁻⁹⁸ et que l'utilisation d'albumine est limitée par son coût. Les nouveaux produits HES (hydroxyethylsarch), lesquels combinent hypertonie et hyperosmolarité, sont efficaces dans la prévention des épisodes hypotensifs per-dialytiques.⁹⁹ On leur associe l'administration d'oxygène nasal et la perfusion d'agents vasoactifs.

Le tableau V décrit les agents vasoactifs les plus utilisés dans la prévention et le traitement de l'hypotension per-dialytique.

Tableau V : Agents vasoactifs utilisés dans la prévention et le traitement de l'hypotension per-dialytique.

L-thréo-3,4-dihydroxyphénylsérine (L-DOPS), précurseur de la noradrénaline ¹⁰⁰
Aménizium (4-amino-6-méthoxy-1-phénylpyridinium méthylsulfate), agent stimulant la libération et la réutilisation de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses de neurones sympathiques post-ganglionnaires, ainsi que l'inhibition de la MAO ^{101,102}
Perfusion continue de dobutamine. Une étude récente réalisée chez six patients hypotendus (TA systolique < 90 mmHg) et fraction d'éjection < 40%, a démontré que la perfusion de dobutamine réduisait les épisodes hypotensifs per-dialytiques ¹⁰³
Sertraline (sertraline hydrochloride) est un inhibiteur de la réutilisation (re-uptake) de la sérotonine au niveau du système nerveux central utilisée dans les hypotensions d'origine autonome ¹⁰⁴
Midodrine (1-(2',5'-diméthoxyphényl)-1-2-glycinamido-éthanol(1)-hydrochloride) est la pro-drogue d'un agoniste $\alpha 1$ spécifique, la desglymidodrine. Elle provoque la vasoconstriction des artérioles et des veines périphériques sans aucun effet cardiaque ni central. ¹⁰⁵ De nombreuses publications font actuellement état de l'effet bénéfique de cette drogue dans la prévention de l'hypotension per-dialytique ¹⁰⁶⁻¹¹⁰

■ Conclusion

Il se dégage clairement de cette révision que l'hypotension artérielle du dialysé est un phénomène multifactoriel. Il est impératif de traiter chaque cas individuellement car les facteurs prédisposant à l'hypotension per-dialytique chez un patient ne sont pas les mêmes chez un autre. Cependant, la diminution du volume intra-vasculaire engendrée par l'UF joue un rôle essentiel dans un grand nombre de cas. La prévention de cette complication devrait se focaliser sur l'optimisation du taux de remplissage vasculaire, la fonction cardiaque et la résistance périphérique. Il faut espérer que les futures générations de dialyse seront équipées du matériel nécessaire à la mesure continue du volume intra-vasculaire et seront réglées de la sorte qu'ils puissent prévenir 10 à 15 minutes avant la survenue de l'hypotension artérielle symptomatique.

Adresse de correspondance :

Dr Pablo Ureña
Service de néphrologie-dialyse
Clinique de l'Orangerie
11 Boulevard Anatole France
F-93300 Aubervilliers
E-mail : purenat@mail.planete.net



Références

1. US Renal Data System. Bethesda: The National Institute of Diabetes and Kidney Disease, 1991.
2. Ma K, Greene E, Raji L. Cardiovascular risk factors in chronic failure and hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 505-13.
3. Lindner A, Charra B, Sherrard D, Scribner B. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701.
4. Wheeler D. Cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Lancet* 1996; 348: 1673-4.
5. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P, et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993; 41: S72-S7.
6. Canaud B, Mimram A, Liendo-Liendo C, Slingenev A, Mion C. Blood pressure control in patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. Amsterdam: Excerpta Medical, 1980.
7. Carreta R, Fabris B, Fischetti F, Bardelli M, Muesan S, Vran F, et al. Peripheral adrenoceptors in hypotension of hemodialyzed uremic patients. *Nephron* 1992; 62: 429-33.
8. Imai Y, Abe K, Otsuka Y, Sato M, Haruyama T, Ito T, et al. Blood pressure regulation in chronic hypotensive and hypertensive patients with chronic renal failure. *Jpn Circ J* 1981; 45: 303-14.
9. Zuchelli P, Santoro A. Dialysis-induced hypotension: A fresh look at pathophysiology. *Blood Purif* 1993; 11: 85-98.
10. Shetty A, Afthentopoulos I, Oreopoulos D. Hypotension on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1996; 45: 390-7.
11. Daugirdas J. Dialysis hypotension. *Kidney Int* 1991; 39: 233-46.
12. Whele B, Asaba H, Castenfors J, Furst P, Gunnarsson B, Shaldon S, et al. Hemodynamic changes during sequential ultrafiltration and dialysis. *Kidney Int* 1979; 14: 411-8.
13. Ligtenberg G, Barnas M, Koomans H. Intradialytic hypotension: New insights into the mechanisms of vasovagal syncope. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2745-7.
14. Converse R, Jacobsen T, Jost C, Toto R, Grayburn P, Obregon T, et al. Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest* 1992; 90: 1657-65.
15. Botey A, Gaya J, Montoliu J, Torras A, Rivera F, Lopez-Pedret J, et al. Post-synaptic adrenergic unresponsiveness in hypotensive haemodialysis patients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981; 18: 586-91.
16. Esforzado-Armengo N, Cases A, Bono M, Gaya J, Calls J, Rivera F. Autonomic nervous system and adrenergic receptors in chronic hypotensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 939-44.
17. Daul A, Wang X, Michel M, Brodde O. Arterial hypotension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1987; 32: 728-35.
18. Noris M, Benigni A, Boccardo P, Aiello S, Gaspari F, Todeschini M, et al. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: Implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int* 1993; 44: 445-50.
19. Moore T, Lazarus J, Hakim R. Reduced angiotensin receptors and pressor responses in hypotensive hemodialysis patients. *Kidney Int* 1989; 36: 696-701.
20. Cases A, Esforzado N, Lario S, Vera M, Lopez-Pedret J, Rivera-Fillat F, et al. Increased plasma adrenomedullin levels in hemodialysis patients with sustained hypotension. *Kidney Int* 2000; 57: 664-70.
21. Elias A, Vaziri N, Maksy M. Plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine levels in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1013-5.
22. Ziegler M, Kennedy B, Morrissey E, O'Connor D. Norepinephrine clearance, chromogranin A and dopamine beta-hydroxylase in renal failure. *Kidney Int* 1990; 37: 1357-62.
23. Nies A, Robertson D, Stone W. Hemodialysis hypotension is not the result of uremic peripheral neuropathy. *J Lab Clin Med* 1979; 93: 395.
24. Levin A. A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by the Valsalva maneuver. *Am J Cardiol* 1966; 18: 90-9.
25. Watkins P, Mackay J. Cardiac denervation in diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1980; 92: 304-7.
26. Ewing D, Irving J, Kerr F, Wildsmith J, Clarke B. Cardiovascular responses to sustained hand grip in normal subjects and in patients with diabetes mellitus: A test of autonomic function. *Clin Sci Mol Med* 1974; 46: 295-306.
27. Takahashi H, Matsuo S, Toriyama T, Kawahara H, Hayano J. Autonomic dysfunction in hemodialysis patients with persistent hypotension. *Nephron* 1996; 72: 418-23.
28. Barnas M, Boer W, Koomans H. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2577-84.
29. Poldermans D, Veld A, Rambaldi R, Van Den Meiracker A, Van Den Dorpel M, Rocchi G, et al. Cardiac evaluation in hypotension-prone and hypotension-resistant hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56: 1905-11.
30. Furukawa K, Ikeda S, Naito T, Miyahara Y, Iwasaki T, Matsushita T, et al. Cardiac function in dialysis patients evaluated by Doppler echocardiography and its relation to intradialytic hypotension: A new index combining systolic and diastolic function. *Clin Nephrol* 2000; 53: 18-24.
31. Coomer R, Schulman G, Breyer J, Shyr Y. Ambulatory blood pressure monitoring in dialysis patients and estimation of mean interdialytic blood pressure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 678-84.

32. Starling E. On the absorption of fluid from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896; 19: 312.
33. Passauer J, Büsselmeier E, Gross P. Dialysis hypotension: Do we see light at the end of the tunnel. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3024-9.
34. Koomans H, Geers A, DorhoutMees E. Plasma volume recovery after ultrafiltration in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1984; 26: 848-54.
35. Kim K, Neff M, Cohen B, Somerstein M, Chinitz J, Onesti G, et al. Blood volume changes and hypotension during hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 1970; 16: 508.
36. Kimura G, van Stone J. Model prediction of plasma volume changes induced by hemodialysis. *J Lab Clin Med* 1984; 104: 932-8.
37. Madsen B, Alpert M, Whiling R, Van Stone J, Ahmad M, Kelly D. Effect of hemodialysis on left ventricular performance. *Am J Nephrol* 1984; 4: 86.
38. Brecht H, Ernst W, Koch K. Plasma noradrenaline levels in regular hemodialysis patients. *Proc Europ Dial Transpl Assoc* 1976; 12: 281.
39. Nakayama M, Yamada K, Nakamo H, Miura Y, Tuchida H, Kamaguchi Y. Stimulated secretion of arginine vasopressin during hemodialysis in patients with hemodialysis hypotension. *Nephron* 1998; 79: 488-9.
40. Friess U, Rasher W, Ritz E, Gross P. Failure of arginine-vasopressin and other pressor hormones to increase in severe recurrent dialysis hypotension. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1421-7.
41. Shinzato T, Miwa M, Nakai S, Morita H, Odani H, Inoue I, et al. Role of adenosine in dialysis-induced hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1987-94.
42. Palmer R, Aston D, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide production from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6.
43. Yokokawa K, Mancus R, Saklayen M, Kohno M, Yasunari K, Minami M, et al. Increased nitric oxide production in patients with hypotension during hemodialysis. *Ann Intern Med* 1995; 125: 35-7.
44. Yokokawa K, Kohno M, Yoshikawa J. Nitric oxide mediates the cardiovascular instability of haemodialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 359-63.
45. Beasley D, Brenner B. Role of nitric oxide in hemodialysis hypotension. *Kidney Int* 1992; 42 (Suppl. 38): S96-S100.
46. Nishimura M, Takahashi H, Maruyama K, Ohtsuda K, Nanbu A, Hara K, et al. Enhanced production of nitric oxide may be involved in acute hypotension during maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 809-17.
47. Nishimura M, Takahashi H, Yoshimura M. Role of nitric oxide in haemodialysis hypotension. *Acta Physiol Scand* 2000; 168: 181-6.
48. Noris M, Todeschini M, Casiraghi F, Roccatello D, Martina G, Minetti L, et al. Effect of acetate, bicarbonate dialysis, and acetate-free biofiltration on nitric oxide synthesis: Implications for dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 115-24.
49. Amore A, Bonauda R, Ghigo D, Arese M, Costamagna C, Cirina P, et al. Enhanced production of nitric oxide by blood-dialysis membrane interaction. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1278-84.
50. Furchgott R, Vanhoutte P. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989; 3: 2007-18.
51. Nakayama M, Kawaguchi Y, Numata M, Hasegawa T, Hosoya T. Role of nitric oxide in hypotension during hemodialysis. *Nephron* 1998; 79: 490-1.
52. Nussler A, Billiar T. Inflammation, immunoregulation, and inducible nitric oxide synthase. *J Leukocyte Biol* 1993; 54: 171-8.
53. Kang E, Tevlin M, Wang Y, Chiang T, Cardenas R, Myers L, et al. Hemodialysis hypotension: Interaction of inhibitors, iNOS, and the interdialytic period. *Am J Med Sci* 1999; 317: 9-21.
54. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-5.
55. Viidas U, Ahlmen J, Hedner T, Dajdahl K, Larsson A, Petterson A, et al. Nitric oxide and blood pressure in normotensive patients on chronic hemodialysis. *Dial Transpl* 1998; 27: 714-24.
56. Schmidt R, Dominco J, Samsell L, Yokota S, Tracy T, Sorkin M, et al. Indices of activity of the nitric oxide system in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 228-34.
57. Orida N, Lai C. Nitric oxide and the renal patient. *Dial Transplant* 2000; 29: 174-86.
58. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin, a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 553-60.
59. Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, et al. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide in patients with hypotension and renal failure. *J Clin Invest* 1994; 94: 2158-61.
60. Toepfer M, Schlosshauer M, Sitter T, Burchardi C, Behr T, Schiffl H. Effects of hemodialysis on circulating adrenomedullin concentrations in patients with end-stage renal disease. *Blood Purif* 1998; 16: 269-74.
61. Keshaviah P. The role of acetate in the etiology of symptomatic induced hypotension. *Artif Organs* 1982; 6: 378.
62. Gonzalez F, Pearson J, Garbus S, Holbert R. On the effects of acetate during hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 1974; 20: 169.
63. Eires A, Jayamanne D, Koksing C, Che H, Sliifkin R, Neff M. Contrasting alterations in pulmonary gas exchange during acetate and bicarbonate dialysis. *Am J Nephrol* 1982; 2: 123.
64. Henrich W, Woodard T, Blanchley J, Gomez-Sanchez C, Pettinger W, Cronin R. Role of osmolarity in blood pressure stability after dialysis and ultrafiltration. *Kidney Int* 1980; 18: 480.
65. Henrich W, Hunt J, Nixon J. Increased ionized calcium and left ventricular contractility during hemodialysis. *N Engl J Med* 1984; 310: 19-23.
66. Poggliotch H, Holzer H, Waller J, Pristautz H, Leopold H, Katschnigg H. The cause of inadequate haemodynamic reactions during ultrafiltration. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1978; 8: 245-52.
67. Jost C, Agarwal R, Khaur-El-Din T, Grayburn P, Victor R, Heinrich W. Effects of cooler temperature dialysate on hemodynamic stability in «problem» dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44: 606-12.
68. Henderson L, Koch K, Dinarello C, Shaldon S. Hemodialysis hypotension: The interleukin hypothesis. *Blood Purif* 1983; 1: 3-8.
69. Ureña P, Herbelin A, Zingraff J, Lair M, Man N, Descamps-Latscha B, et al. Permeability of cellulosic and non-cellulosic membranes to endotoxin subunits and cytokine production during in-vitro haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 16-28.
70. Brunet P, Saingra Y, Leonetti F, Vacher-Coconat H, Ramanarivo P, Berland Y. Tolerance of hemodialysis: A randomized cross-over trial of 5h versus 4h treatment time. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl. 8): 46-51.
71. Sherman R, Torres F, Cody R. Postprandial blood pressure changes during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 37-9.
72. Kahn A, Husid A, Song T. Relationship between insulin and hemodialysis-associated hypotension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 1-5.
73. Yokokawa K, Takara H, Kohno M, Mandel A, Yanagisawa M, Takeda T. Heparine regulates endothelin production through endothelium-derived nitric oxide in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92: 2080-5.
74. Henry J. On the triggering mechanism of vasovagal syncope. *Psychosom Med* 1984; 46: 91-3.

75. Dickinson C. Fainting precipitated by collapse-firing of venous baroreceptors. *Lancet* 1993; 342: 970-2.
76. Scherrer U, Vissing S, Morgan B. Vasovagal syncope after infusion of a vasodilator in a heart-transplant recipient. *N Engl J Med* 1990; 322: 602-4.
77. Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K, Nishime K, Uehara H, Shiohira Y, et al. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1212-7.
78. Port F, Hulbert-Shearon T, Wolfe R, Bloembergen W, Golper T, Agodoa L, et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 507-17.
79. Zager P, Nikolic J, Brown R, Campbell M, Hunt W, Peterson D, et al. «U» curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 561-9.
80. Charra B, Chazot C, Laurent G. Hypertension/hypotension in dialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 1128-30.
81. Katzarski K, Nissell J, Danielsson A, Bergström J. Relationship between blood volume and inferior vena cava diameter during and after hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 517 (abstr).
82. deVries J-P, Kouw P, vanderMeer N, Olthof C, Oe L, Donker A, et al. Noninvasive monitoring of blood volume during hemodialysis: Its relation with post-dialytic dry weight. *Kidney Int* 1993; 44: 851-4.
83. Woodrow G, Oldroyd B, Turney J, Davies P, Day J, Smith M. Measurement of total body water by bioelectrical impedance in chronic renal failure. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 676-81.
84. Abrahamsen B, Hansen T, Hosberg I, Pedersen F, Beck-Nielsen H. Impact of hemodialysis on dual X-ray absorptiometry bioelectrical impedance measurements, and antropometry. *Eur J Clin Nutr* 1996; 63: 80-6.
85. Barakat M, Nawab Z, Yu A, Lau A, Ing T, Daugirdas J. Hemodynamic effects of intradialytic food ingestion and the effects of caffeine. *Am J Soc Nephrol* 1993; 3: 1813-8.
86. Shibagaki Y, Takaichi K. Significant reduction of the large-vessel blood volume by food intake during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1998; 49: 49-54.
87. Sang G, Kovithavongs C, Ulan R, Kjellstrand C. Sodium ramping in hemodialysis: A study of beneficial and adverse effects. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 669-77.
88. Fine A, Penner B. The protective effect of cool dialysate is dependent on patients' predialysis temperature. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 262-5.
89. Lindholm T, Thysell H, Yamamoto Y, Forsberg B, Gullberg C. Temperature and vascular stability in hemodialysis. *Nephron* 1985; 39: 130-3.
90. Aziz O, Schmidt W, Lange H, Dennhart R, Schindler I, Herchen U. Untersuchungen im strömenden blut wacher versuchstiere und des menschen. *Res Exp Med* 1987; 172: 142-54.
91. Schneditz D, Poggliitsch H, Horina I, Binswanger A. A blood protein monitor for the continuous measurement of blood volume changes during hemodialysis. *Kidney Int* 1990; 38: 342-6.
92. Mann H, Stefanidis I, Reinhardt B, Stiller S. Prevention of haemodynamic risks by continuous blood volume measurement and control. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: S48-S51.
93. Schallenberg U, Stiller S, Mann H. A new method of continuous hemoglobinometric measurement of blood volume during hemodialysis. *Life Support System* 1987; 5: 293-305.
94. Steuer R, Harris D, Conis J. A new optical technique for monitoring hematocrit and circulating blood volume: Its application in renal dialysis. *Dial Transplant* 1993; 22: 260-5.
95. Steuer R, Leypoldt J, Cheung A, Senekjian H, Conis J. Reducing symptoms during hemodialysis by continuously monitoring the hematocrit. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 525-32.
96. Better O, Rubinstein I, Winaver J, Knochel P. Mannitol therapy revisited (1940-1997). *Kidney Int* 1997; 51: 886-94.
97. Bergonzi G, Paties C, Vassallo G, Zangrandi A, Poissetti P, Ballochi S, et al. Dextran deposits in tissues of patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 54-8.
98. Richter A, Hedin H. Dextran hypersensitivity. *Immunol Today* 1982; 3: 132-8.
99. van der Sande F, Luik A, Kooman J, Verstappen V, Leunissen K. Effect of intravenous fluid on blood pressure course during hemodialysis in hypotensive-prone patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 550-5.
100. Iida N, Tsubakihara Y, Shirai D, Imada A, Suzuki M. Treatment of dialysis-induced hypotension with L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1130-5.
101. Kitano Y, Nomura S, Saiki T, Osawa G. Leg ulceration during amezinium methyl sulfate therapy for hypotension in a hemodialyzed patient with generalized vascular calcification. *Nephron* 1995; 71: 115.
102. Watari H, Mizuno K, Niimura S, Kanno R. Antihypotensive and hormonal effects of amezinium methyl sulfate in hypotensive hemodialysis patients. *Curr Ther Res* 1993; 53: 367-74.
103. Anand U, Bastani B, Dhanraj P, Ballal S. Intradialytic dobutamine therapy in maintenance hemodialysis patients with persistent hypotension. *Am J Nephrol* 1999; 19: 459-63.
104. Dheenani S, Venkatesan J, Grubb B, Henrich W. Effect of sertraline hydrochloride on dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 624-30.
105. McTavish D, Goa K. Midodrine: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in orthostatic hypotension and secondary hypotensive disorders. *Drugs* 1989; 38: 757-77.
106. Blowey D, Balfe J, Gupta I, Gajaria M, Koren G. Midodrine efficacy and pharmacokinetics in a patient with recurrent intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:132-6.
107. Flynn J, Mitchell M, Caruso F, McElligott M. Midodrine treatment for patients with hemodialysis hypotension. *Clin Nephrol* 1996; 45: 261-7.
108. Cruz D, Mahnensmith R, Brickel H, Parazella M. Intradialytic hypotension: Is midodrine beneficial in symptomatic hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 772-9.
109. Cruz D, Mahnensmith R, Brickel H, Parazella M. Midodrine and cool dialysate are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 920-6.
110. Lim P, Yang C, Li H, Lim Y, Yeh C. Midodrine for the treatment of intradialytic hypotension. *Nephron* 1997; 77: 279-83.