혈액투석시 저혈압에 대한 Sertralin의 효과

포천중문의과대학 내과학교실

홍창권, 권건호, 정은미, 김형태, 나병욱, 옥재욱, 최재혁, 김경수

Abstract

Effect of Sertralin Hydrochloride on Dialysis Hypotension

Chang Kwon Hong, M.D., Gun Ho Kwon, M.D., Eun Mi Jung, M.D.,
Hyung Tae Kim, M.D., Byoung Wook Na, M.D., Jae Uk Ok, M.D.,
Jae Hyuck Choi, M.D., Kyung Soo Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Pochon CHA University of Medicine, Kyonggi-do, Korea

Background : Intradialytic hypotension is a disabling complication in end-stage renal disease(ESRD) and has a multifactorial etiology. Autonomic dysfunction occurs in up to 50% of patients with end-stage renal disease(ESRD) and plays a key role in intradialytic hypotension in some patients. Sertralin hydrochloride, a central nervous system serotonin reuptake inhibitors, has been shown to be an effective treatment of hypotension caused by autonomic dysfunction. Aim of this study is to determine whether sertralin is effective in ameliorating intradialytic hypotension.

Methods : This study was prospective that included 7 consecutive patients who had intradialytic hypotension. The data from 4-week pre-sertralin period were compared with the data from a 4 week sertralin period. The patients were given a 50 mg of sertralin 30 minutes before each hemodialysis session.

Results : There was a statistically significant improvement in lowest intradialytic systolic blood pressure (from 115.4 ± 22.6 to 124.1 ± 20.7 mmHg, $P=0.003$), lowest intradialytic diastolic blood pressure (from 68.8 ± 14.9 to 72.9 ± 11.8 mmHg, $P=0.02$), lowest intradialytic mean arterial pressure (from 83.3 ± 17.1 to 89.3 ± 13.8 mmHg, $P=0.004$), post-hemodialysis systolic pressure (from 142.1 ± 22.5 to 149.5 ± 22.1 mmHg $P=0.007$), post-hemodialysis diastolic pressure (from 79.3 ± 10.7 to 83.2 ± 9.6 mmHg, $P=0.002$), post-hemodialysis mean arterial pressure (from 100.3 ± 13.3 to 105.3 ± 12.4 mmHg, $P=0.001$) during sertralin period. In addition, the number of symptomatic hypotensive episodes per dialysis session during the sertralin period significantly was lower than that during the pre-sertralin period (mean 0.45 ± 0.5 episodes per session vs 0.13 ± 0.3 episodes per session; $P<0.05$).

Conclusions : It is concluded that the short-term(4 weeks) use of sertralin hydrochloride reduces intradialytic hypotension in ESRD patients.

KEY WORDS : Intradialytic hypotension · sertralin · Autonomic dysfunction.

교신저자 : 권건호

소 속 : 포천 중문의과대학부속 분당 차병원 내과

주 소 : 경기도 성남시 분당구 야탑동 351 ☎ 463-712

전 화 : 031) 780-5896 FAX : 031) 780-5898 E-mail : kskimmd@cha.ac.kr

서 론

혈액 투석중 발생하는 저혈압의 빈도는 투석 환자의 15-50%에 이르며^{1,2)}, 이는 전체적인 이환율을 증가시키고^{2,3)}, 한외 여과(ultrafiltration)의 제한을 야기한다⁴⁾. 투석중 저혈압의 발생기전은 완전히 밝혀지지 않았으나 급격한 혈장 삼투액과 세포 외액의 감소^{5,6)}, 체액 감소후 교감 신경 유지력의 역위적 후퇴⁷⁾(paradoxical withdrawal of sympathetic tone), 자율 신경병증⁸⁾(autonomic neuropathy) 등이 알려져 있다. 이중 교감 신경 유지력의 역위적 후퇴는 중추 신경계의 급격한 세로토닌(serotonin)의 분비가 원인으로 알려져 있으며, 이는 세로토닌 수용체 억제제에 의하여 그 효과를 막을 수 있다⁹⁾.

이에 혈액 투석 유지요법을 받고 있는 환자에서 dry weight의 교정에도 불구하고 증상이 동반된 저혈압을 경험한 환자를 대상으로 세로토닌 길항제인 sertraline (Zoloft®)을 경구 투여하여 sertraline 투여 전후의 혈압과 맥박 및 증상의 변화를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

충문 의과대학교 분당 차병원에서 만성 신부전으로

혈액 투석 유지 요법을 받고 있는 환자중 dry weight의 교정에도 불구하고 저혈압(수축기 혈압이 40 mmHg이상 감소, 수축기 혈압이 90 mmHg이하로 측정, 증상이 동반된 혈압의 감소, 이완기 혈압이 40 mmHg이하로 측정 : 이중 한가지 이상의 기준을 만족하는 경우)을 보인 7명을 대상으로 하였다. 이들 환자는 최소한 6개월 이상 혈액 투석 유지 요법을 받고 있는 환자로 최근 2개월간 5차례 이상의 투석중 저혈압을 경험한 환자들이었다. 이들은 본 연구에 참여함을 동의하였고 본원 내과에서 연구 진행을 인정하였다.

대상 환자의 평균 나이는 63.4 ± 7.1 세였고, 평균 투석 기간은 27.9 ± 24.2 개월이었다. 만성 신부전의 원인은 당뇨가 5예(71.4%)로 가장 많았고, 남녀의 성비는 1 : 1.3이었다. 7명의 환자중 4명의 환자는 투석액의 나트륨 농도의 연속적 변화를 이용한 혈액 투석(Sodium Profiling, SP)을 시행하였음에도 불구하고 투석중 저혈압을 보인 환자였다(표 1 : Patient 4, 5, 6, 7).

2. 방 법

Pre-sertraline 기간은 sertraline 투여 4주 전부터 sertraline 투여 시점까지로 정의하였고, sertraline 기간은 약물이 투여된 4주로 정의하였다. sertraline 투여는 투석 30분전에 50 mg을 경구 투여하였고, 두 기간 사이에 투여된 항 고혈압제의 변동은 없었다. 혈

Table 1. Patient characteristics

Patient No	Age(yr)	Sex	Cause of ESRD	Length of Time on Hemodialysis(mo)
1	59	Female	Diabetes	10
2	70	Female	Hypertension	9
3	67	Male	Diabetes	17
4	64	Male	Unknown	75
5	72	Female	Diabetes	31
6	51	Female	Diabetes	11
7	61	Male	Diabetes	42
Mean $\pm$ SD	63.4 ± 7.1			27.9 ± 24.2

Table 2. Laboratory and dialysis data

	Pre-sertraline	Sertraline	P value
Albumin(g/dl)	3.8±0.3	3.9±0.4	0.51
Hematocrit(%)	28.4±1.8	27.9±3.5	0.76
Na(mEq/L)	137.0±3.4	134.9±2.7	0.21
Kt/V	1.5±0.1	1.5±5.8	0.56
URR(%)	71.8±1.2	71.0±2.5	0.44
Predialysis weight(Kg)	73.1±11.9	72.6±11.9	0.81
Postdialysis weight (Kg)	69.5±12.2	69.4±12.0	0.84

압과 맥박의 측정은 투석 직전, 투석 직후, 저혈압으로 인한 증세가 있을 때 및 매 시간 측정하였고, 저혈압이 발생되었을 때 환자의 증상을 기록하였다. 평균 동맥 혈압(Mean arterial pressure)은 $1/3$ (수축기 혈압-이완기 혈압)+이완기 혈압으로 정의하였고 투석 직전, 투석 종료시, 최저 혈압(nadir)시 기록하였다. 그밖에 sertraline 투여 전후의 알부민, 헤마토크릿, Kt/V, URR(Urea reduction ratio)을 측정하였다. 통계 분석은 Student' paired *t*-test로 하였고 P값이 0.05미만일 경우를 통계적으로 유의하다고 정하였다.

결 과

1. 검사실 소견

Sertraline투여 전후의 알부민, 헤마토크릿, Kt/V, 소듐, URR, 체중은 통계적으로 유의한 차이는 없었다(표 2).

2. 수축기 및 이완기 혈압

투석전 수축기 및 이완기 평균 혈압은 $155.4 \pm 25.6 / 81.9 \pm 11.1$ mmHg에서 $157.8 \pm 19.0 / 81.5 \pm 9.0$ mmHg로 sertraline 투여 전후로 유의한 차이는 없었다. Sertraline 투여 기간 중 최저치 평균 혈압은 $124.1 \pm 20.7 / 72.9 \pm 11.8$ mmHg이었고, pre-sertraline

기간 중 최저치 평균 혈압은 $115.4 \pm 22.6 / 68.8 \pm 14.9$ mmHg로, sertraline투여시 통계적으로 유의하게($p < 0.05$) 최저치 혈압의 상승이 관찰되었다. 투석 종료시 평균 혈압은 pre-sertraline기간이 $142.1 \pm 22.5 / 79.3 \pm 10.7$ mmHg이었고, sertraline 투여기간이 $149.5 \pm 22.1 / 83.2 \pm 9.6$ mmHg로, sertraline 투여시 투석 종료 평균 혈압이 유의하게 높았다(표 3, 그림 1).

3. 평균 동맥 혈압(Mean arterial pressure)

투석전 평균 동맥 혈압(106.3 ± 14.6 vs 107.2 ± 10.8 mmHg)은 sertraline 투여에 상관없이 차이가 없었으나, 투석중 최저치 혈압의 평균 동맥 혈압(83.3 ± 17.1 vs 89.3 ± 13.7 mmHg, $P < 0.05$) 및 투석 종료시 평균 동맥 혈압(100.3 ± 13.3 vs 105.3 ± 12.4 mmHg, $P < 0.05$)은 sertraline 투여시 통계적으로 유의하게 높았다(표 4, 그림 1).

4. 맥 박

투석전 맥박수(분당 76.2 ± 11.5 회 vs 74.0 ± 8.2 회, $P = 0.03$), 투석중 가장 빠른 맥박수(분당 78.1 ± 10.6 회 vs 74.8 ± 9.2 회, $P = 0.003$), 투석 종료시 맥박(76.1 ± 12.1 vs 73.0 ± 8.3 회, $P = 0.02$) 모두 sertraline 투여시 통계적으로 유의하게 감소하였다(그림 2).

Table 3. Systolic and diastolic blood pressure with and without sertralin for individual patients

Patient No.	Mean prehemodialysis blood pressure(mmHg)		Mean lowest intradialytic blood pressure(mmHg)		Mean posthemodialysis blood pressure(mmHg)	
	Systolic/Diastolic		Systolic/Diastolic		Systolic/Diastolic	
	Pre-sertraline	Sertraline	Pre-sertraline	Sertraline	Pre-sertraline	Sertraline
1	143.3±19.2/80.8±5.1	162.5±154.4/83.3±7.8	106.7±19.2/65.0±10.8	123.3±21.0/74.5±12.7	130.0±16.5/79.2±7.9	152.5±19.6/82.5±4.5
2	150.0±21.7/76.7±6.5	159.2±19.3/80.0±8.5	123.3±14.9/67.9±11.6	142.9±15.4/76.3±9.8	141.7±12.7/78.0±3.9	152.5±17.1/83.3±6.5
3	177.5±10.6/87.5±8.7	162.5±11.4/86.6±7.9	130.0±24.9/76.3±15.5	139.6±11.4/81.6±7.5	164.2±21.5/82.5±7.5	165.8±19.8/89.2±7.9
4	145.0±15.1/82.5±6.2	141.6±24.1/80.8±9.0	120.4±15.7/74.4±10.6	121.6±15.2/74.6±9.4	131.6±20.3/77.5±9.6	145.0±13.8/84.2±5.1
5	142.9±18.9/70.8±9.9	152.5±17.1/73.3±8.9	89.0±11.4/50.4±6.6	108.3±14.0/62.1±9.9	124.0±15.9/66.1±12.0	121.6±11.1/70.8±12.4
6	185.8±30.6/97.5±9.7	170.8±17.3/87.5±6.2	105.8±23.1/69.2±20.1	110.0±24.1/62.1±9.9	163.3±14.9/86.6±10.7	165.0±23.9/86.6±8.8
7	143.5±17.4/77.6±8.7	155.6±16.4/79.3±8.5	122.8±17.6/73.8±14.0	122.6±16.2/72.3±8.9	140.4±19.7/85.5±8.7	143.1±15.6/85.6±9.2
Mean±SD	155.4±25.6/81.9±11.1	157.8±19.0/81.5±9.0	115.4±22.6/68.8±14.9	124.1±20.7* /72.9±11.8*	142.1±22.5/79.3±10.7	149.5±22.1* /83.2±9.6*

Fig. 1. Blood pressure with and without sertralin. There was a statistically significant improvement in lowest intradialytic SBP, lowest intradialytic DBP, lowest intradialytic MAP, posthemodialysis SBP, posthemodialysis DBP and posthemodialysis MAP after patients were placed on sertralin. There was no significant difference in any of the prehemodialysis blood pressure. IDBP : intradialytic Blood pressure, HD : hemodialysis(■ : SBP/with, □ : SBP/without, ● : MAP/with, ○ : MAP/without, ▲ : DBP/with, △ : DBP/without, * : $p < 0.05$).

Fig. 2. Pulse rate with and without sertralin. There was a small but statistically decrease in prehemodialysis pulse rate, intradialytic pulse rate and posthemodialysis pulse rate after initiation of sertralin therapy. (■ : with sertralin, □ : without sertralin, * : $p < 0.05$).

5. 증상이 동반된 저혈압의 빈도

투석 1회당 증상이 동반된 저혈압의 빈도는 pre-sertraline 기간이 0.45 ± 0.5 , sertraline 기간이 0.13 ± 0.3 로, sertraline 투여시 통계적으로 유의하게 저혈

Table 4. Mean arterial pressure with and without sertraline for individual patients

Patient No.	Prehemodialysis MAP(mmHg)		Nadir MAP(mmHg)		Posthemodialysis MAP(mmHg)	
	Pre-sertraline	Sertraline	Pre-sertraline	Sertraline	Pre-sertraline	Sertraline
1	101.1±7.8	110.2±9.3	78.0±13.9	90.8±14.9	96.1±9.9	105.8±8.1
2	101.1±10.4	106.9±9.9	86.3±11.7	98.9±11.1	99.2±5.3	106.4±7.9
3	117.5±8.1	111.1±7.8	94.1±17.9	100.9±8.1	109.7±10.9	115.2±9.9
4	103.3±6.3	101.6±13.2	89.7±11.1	90.3±10.7	95.5±12.6	104.4±6.3
5	94.8±11.2	99.7±9.9	62.7±7.7	77.5±10.6	85.3±11.1	87.7±9.2
6	126.9±15.3	115.2±7.2	81.4±20.9	78.0±11.6	112.2±11.4	113.0±13.5
7	99.5±11.4	104.7±10.8	90.6±14.0	89.0±11.0	103.8±11.6	104.8±11.2
Mean±SD	106.3±14.6	107.2±10.8	83.3±17.1	89.3±13.8*	100.3±13.3	105.3±12.4*

Fig. 3. Number of hypotensive episodes per hemodialysis session in the pre-sertraline and sertraline periods. The number of hypotensive episodes per dialysis session were significantly fewer in the sertraline period compared with the pre-sertraline period.

압의 빈도가 낮았다(그림 3).

고 찰

혈액 투석중 저혈압의 빈도는 투석 환자의 15-50%에서 발생하며^{1,2)} 이는 어지러움, 구토, 구역질, 실신, 시야의 혼동, 근육의 경련, 전신 쇠약의 증세로 나타날 수 있다. 이는 투석 시간과 환의 여과의 제한으로 폐부종, 좌심실의 비후, 만성적인 체액 증가로 전체적인 이환율을 증가시키며¹⁰⁾, 치료 비용의 상승을

가져온다. 그러므로 투석 중 저혈압의 예방은 환자뿐만 아니라, 치료자에게 있어 중요한 관심사라 생각된다.

투석중 저혈압의 발생을 줄이기 위한 방법으로 과거에는 연속적 한외여과-혈액 투석¹¹⁾(Sequential ultrafiltration-hemodialysis), 중탄산염 혈액 투석¹²⁾, 투석 시간의 연장, 투석 당일 음식 섭취와 항고혈압제의 제한¹³⁾ 등이 시도 되었으며, 최근에는 투석액의 온도를 낮추거나¹⁴⁾, 고나트륨 투석액 혈액투석과 투석액의 나트륨 농도의 연속적 변화를 이용한 혈액 투석¹⁵⁾(Sodium Profiling) 및 여러 가지 약제(vasopressin¹⁶⁾, caffeine¹⁷⁾, carnitine¹⁸⁾, ephedrine¹⁹⁾, midodrine^{4,20)}) 투여 등이 시도되어지고 있으나 만족스러운 결과를 얻을 수 없었다.

투석중 저혈압의 발생기전은 다복합 요소에 의해 발생하며, 이들 요소로는 급속한 체액의 이동⁵⁾ 및 세포내 체액과 세포외 체액 사이의 삼투압 차이⁶⁾, 내인성 혈관 확장 물질(adenosine or nitric oxide)의 분비^{17,21,22)}, 자율 신경병증⁸⁾, 체액 감소 후 역위적 교감 신경 유지력의 후퇴⁷⁾ 등이 알려져 있다. 이중 자율 신경계의 이상은 혈액 투석 환자의 50%에서 발생되며²³⁾, 이는 압수용체(baroreceptor)와 구심성 섬유(afferent limb)의 이상으로^{24,25)}, 체액 감소에 대한 반사반응이 나타나지 않아 저혈압이 발생된다고 한다. 그러나 Converse 등⁷⁾의 연구에 의하면 압수용체는 정상

이나, 한의 여과 후기에 역위적 교감 신경 유지력의 후퇴가 존재한다고 하였으며 이는 중추 신경계의 급격한 serotonin 분비가 원인으로 생각되어진다²⁹⁾. 본태성 기립성 저혈압 및 신경 심장 실신(neurocardiogenic syncope) 환자에서 선택적인 serotonin 길항제의 사용이 50-60%에서 효과적이라는 보고²⁶⁻²⁸⁾ 등을 고려할 때, 투석중 저혈압의 예방에 serotonine 길항제의 사용이 의미 있을 것으로 생각되어진다.

실제로 serotonin 길항제의 하나인 fluoxetine이 투석중 저혈압 환자에 효과가 있었다는 보고²⁹⁾와 투석중 저혈압을 경험한 환자에 대하여 sertralin 사용으로 최저치 평균 동맥 혈압이 의미있게 증가되었다는 연구 결과³⁰⁾가 있었다.

본 연구는 전향적 연구로, sodium profiling과 dry weight의 교정에도 불구하고 저혈압이 지속된 4명의 환자와 dry weight의 교정만으로 저혈압이 교정되지 않은 3명의 환자를 대상으로 sertralin 투여가 효과가 있는지 알아 보고자 하였다.

Sertralin은 항우울제와 비만 치료에 사용되며³¹⁾, 작용 기전은 serotonin이 시냅스전 신경말단으로 재흡수되는 것을 차단하여 그 시냅스에서의 유용성(availability)을 증가시킴으로서 효과를 나타낸다³²⁾. 반감기는 22-32시간이며 대사는 간에서 이루어진다. 부작용은 1-10%에서 나타나며, 가장 흔한 부작용으로는 현기증과 구역질이고, 그밖에 빈맥, 불면증, 두통, 발기 부전 등이 나타날 수 있다³²⁾. 그러나 본 연구에서 sertralin 투여로 인한 특이한 부작용은 관찰되지 않았다. Sertralin의 최대 효과는 4-6주 정도의 시간이 필요하므로³³⁾, sertralin이 투여된 4주에서 8주사이를 연구 대상 기간으로 정하지 못한 아쉬움이 있으나 sertralin이 투여된 4주 이내의 연구 대상 기간에도 의미 있는 결과를 얻을 수 있었다.

투석 환자의 혈압에 영향을 줄 수 있는 헤마토크릿, URR, 항고혈압제의 용량과 투여 횟수는 sertralin 투여 전후로 차이가 없었다(표 1).

Dheenan 등의 sertralin에 관한 연구³⁰⁾에 의하면, 투석중 가장 낮은 혈압의 평균 동맥 혈압이 13

mmHg정도 증가하였으나, 본 연구에서는 6 mmHg 정도 증가하여 Dheenan의 연구에 비해 혈압 증가폭이 낮았다. 이는 본 연구의 대상 환자중 4예에서 sodium profiling을 시행하였으나 Dheenan의 대상 환자는 sodium profiling을 시행하지 않은 결과로 생각된다. 그밖에 Dheenan의 연구와는 달리 투석 종료시 혈압이 통계적으로 유의하게 증가하여 midodrine 연구 결과^{4, 20)}와 일치하였다. 이러한 혈압의 증가는, 투석중 체중 감소(percent decrease in weight = $\frac{\text{pre-HD wt} - \text{post HD wt}}{\text{pre-HD wt}}$)가 sertralin 사용시 오히려 낮아(4.9% vs 4.4%) sertralin의 효과에 의한 혈압 상승으로 생각된다.

본 연구에서 맥박에 대한 sertralin의 효과는 분당 2-3회 정도 감소하여 midodrine 사용시 분당 5-6회 감소⁴⁾와 일치하였으며 이는 대상성 부교감 반사 반응^{34, 35)}(counterregulatory parasympathetic reflex stimulation)으로 설명할 수 있다. 증상이 동반된 저혈압의 빈도도 의미있게 감소하여, 환자 처치에 대한 비용과 시간을 줄일 수 있었다.

결론적으로 투석중 저혈압 환자에게 sertralin의 사용은, 저혈압 빈도 감소 및 최저치 혈압의 증가를 관찰할 수 있었고, 보다 많은 증례와 대조군을 포함한 장기적 관찰을 통한 연구를 시행하여야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Orotino L, Marcen R, Quereda C. *Epidemiology of symptomatic hypotension in hemodialysis: Is cool dialysate beneficial for all patients. Am J Nephrol* 1990;10:177-180.
2. Rosa AA, Fryd DS, Kjellstrand CM. *Dialysis symptoms and stabilization in long-term dialysis. Arch Intern Med* 1980;140:804-807.
3. Henrich WL. *Hemodynamic instability during hemodialysis. Kidney Int* 1986;30:605-612.
4. Cruz DN, Mahnensmith RL, Perazella MA.

- Intradialytic hypotension: Is midodrine beneficial in symptomatic hemodialysis patients. AM J Kidney Dis* 1997;30:772-779.
5. Henrich WL, Woodard TD, Blachley JD, Gomez SC, Pentinger W, Cronin RE. *Role of osmolality in blood pressure stability after dialysis and ultrafiltration. Kidney Int* 1980;18:480-488.
 6. Kouw PM, Kooman JP, Cheriex FC. *Assessment of post-dialysis dry weight: A comparison of technique. J Am Soc Nephrol* 1993;4:98-104.
 7. Converse RL, Jacobsen TN, Jost CM. *Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. J Clin Invest* 1992;90:1657-1665.
 8. Kersh ES, Kronfield SJ, Urger A, Popper RW, Cantos S, Cohn K. *Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension. N Engl J Med* 1974;290:650-653.
 9. Grubb PB, Kosinski D. *Serotonin and syncope. An emerging connection? Eur J Cardiac Connection? Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1995;5:305-314.
 10. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. *Left ventricular hypertrophy in dialysis patients. Seminar Dial* 1992;5:36-41.
 11. Wehle B, Asaba H, Castenfors J, Furst P, Gunnarson B, Shardon S, Bergstrom J. *Hemodynamic changes during sequential ultrafiltration and dialysis. Kidney Int* 1979;15:411-418.
 12. Velez RL, Woodward TD, Henrich WL. *Acetate and bicarbonate hemodialysis in patients with and without autonomic dysfunction. Kidney Int* 1984;26:59-65.
 13. Barakat MM, Nawad ZM, Yu AW, Lau AH, Ing TS, Daugirdas JT. *Hemodynamic effect of intradialytic food ingestion and the effects of caffeine. J Am Soc Nephrol* 1993;3:1813-1818.
 14. Levy FL, Grayburn A, Foulk CJ, Brickner ME, Henrich WL. *Improved contractility with cool temperature hemodialysis. Kidney Int* 1992;41:961-965.
 15. Sadowski RH, Allred E, Jabs K. *Sodium modeling ameliorate dialytic and interdialytic symptoms in young hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol* 1993;4:1192-1198.
 16. Lindberg JS, Copley JB, Melton K, Wade CE, Abrams J, Good D. *Lysine vasopressin in the treatment of refractory hemodialysis-induced hypotension. Am J Nephrol* 1990;10:269-275.
 17. Shirazato T, Miwa M, Nakai S, Morita H, Odani H, Inon I, Maeda K. *Role of adenosine in dialysis-induced hypotension. J Am Soc Nephrol* 1994;4:1987-1994.
 18. Ahmad S, Robertson MT, Golper TA, Wofson M, Kurtin P, Katz LA, Hirschberg R, Nicora A, Ashbrook DW, Kopple JD. *Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients II. Clinical and biochemical effects. Kidney Int* 1990;38:912-918.
 19. Hirszel IP, Martin RH, Mizell MW, Nolph KD. *Uremic autonomic neuropathy: Evaluation of ephedrine sulphate therapy for hemodialysis induced hypotension. Int Urol Nephrol* 1976;8:313-321.
 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;50:101-107.
 21. Noris M, Benigni A, Boccardo P. *Enhanced ni-*

- tric oxide synthesis in uremia: Implication for platelet dysfunction and dialysis hypotension. Kidney Int* 1993;44:445-450.
22. Yokogawa K, Mankus R, Saklayen MG. Increased nitric oxide production in patients with hypotension during hemodialysis. *Ann Intern Med* 1995;123:35-37.
23. Ewing DJ, Winney R. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent hemodialysis. *Nephron* 1975;15:424-429.
24. Lilley JJ, Golden J, Store RA. Adrenergic regulation of blood pressure in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1976;57:1190-1200.
25. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Lane K, Massry SG. Mechanism of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1981;20:246-253.
26. Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Wolf D. Fluoxetine hydrochloride for the treatment of severe refractory orthostatic hypotension. *Am J Med* 1994;97:366-368.
27. Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Temesy-Arnos PN. The use of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of recurrent syncope due to carotid sinus hypersensitivity unresponsive to dual chamber cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17:1434-1436.
28. Grubb BP, Kosinski D. Preliminary observation on the use of venlafaxine hydrochloride in the treatment of orthostatic hypotension. *J Serotonin Res* 1996;3:85-89.
29. Chin CK, Roe CJ, Thomas GW. Fluoxetine: A treatment option for severe symptomatic postural hypotension in a diabetic haemodialysis patients. *Aust N Z J Med* 1996;26:714(letter).
30. Dheen S, Venkatesan J, Grubb BP, Henrich WL. Effect of sertraline hydrochloride on dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* 1998;31:624-630.
31. Doogan DP, Caillard V. Sertraline. A new antidepressant. *J Clin Psychiatry* 1988;49:46-51.
32. Grimsley SR, Jann MW. Paroxetine, sertraline and fluvoxamine: New selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharm* 1992;11:930-957.
33. Rickels K, Schweizer E. Clinical overview of the serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996;51:9-12.
34. Paumgartner G, Pokorny D, Grabner G. Experimental and clinical experience with a new sympathicomimetic. *Wien Klin Wochenschar* 1970;82:490-494.
35. Steinbach K, Weidinger P. The effect of midodrine on orthostatic hypotension. *Wien Klin Wochenschar* 1973;85:621-624.