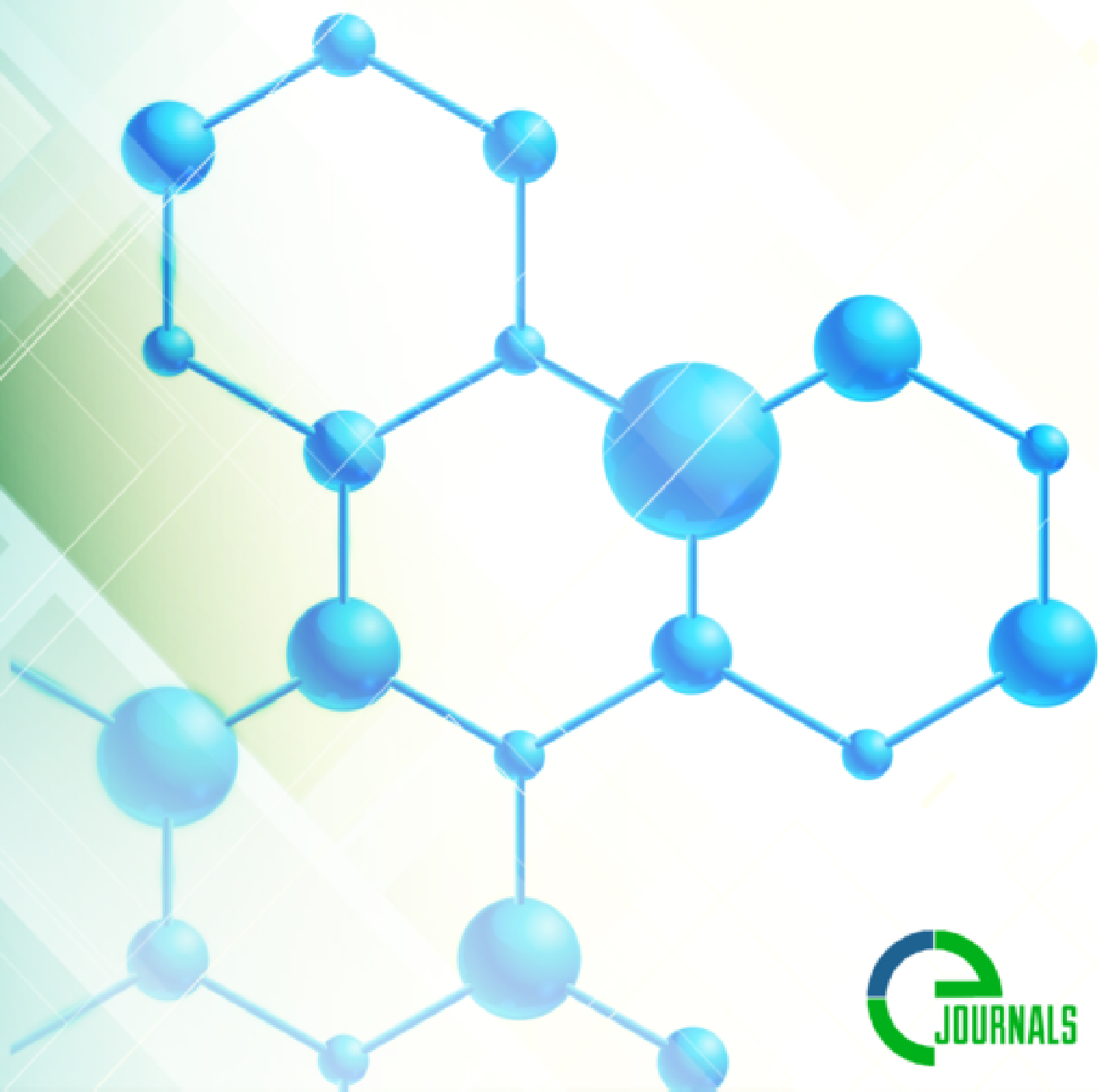


EUROPEAN JOURNAL OF
MOLECULAR MEDICINE



European Journal of Molecular medicine

Volume 4, No.6, December 2024

Internet address: <http://ejournals.id/index.php/EJMM/issue/archive>

E-mail: info@ejournals.id

Published by ejournals PVT LTD

DOI prefix: 10.52325

Issued Bimonthly

Potsdamer Straße 170, 10784 Berlin, Germany

Requirements for the authors.

The manuscript authors must provide reliable results of the work done, as well as an objective judgment on the significance of the study. The data underlying the work should be presented accurately, without errors. The work should contain enough details and bibliographic references for possible reproduction. False or knowingly erroneous statements are perceived as unethical behavior and unacceptable.

Authors should make sure that the original work is submitted and, if other authors' works or claims are used, provide appropriate bibliographic references or citations. Plagiarism can exist in many forms - from representing someone else's work as copyright to copying or paraphrasing significant parts of another's work without attribution, as well as claiming one's rights to the results of another's research. Plagiarism in all forms constitutes unethical acts and is unacceptable. Responsibility for plagiarism is entirely on the shoulders of the authors.

Significant errors in published works. If the author detects significant errors or inaccuracies in the publication, the author must inform the editor of the journal or the publisher about this and interact with them in order to remove the publication as soon as possible or correct errors. If the editor or publisher has received information from a third party that the publication contains significant errors, the author must withdraw the work or correct the errors as soon as possible.

OPEN ACCESS

Copyright © 2024 by Thematics Journals of Applied Sciences

CHIEF EDITOR

Serikuly Zhandos PhD,

Associate Professor, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

EDITORIAL BOARD

Bob Anderson

ImmusanT, *USA*

Marco Bruno

Erasmus Medical Center,
The Netherlands

Antoni Castells

Hospital Clinic
Barcelona, Spain

Giacomo Caio

University of Ferrara, *Italy*

Michael Farthing

St George's Hospital Medical
School, *UK*

Carmelo Scarpignato

University of Parma,
Italy

Geriatric Medicine

Ian Cameron

The University of Sydney,
Australia

Sutthichai Jitapunkul

Chulalongkorn University,
Thailand

Juulia Jylhävä

Karolinska Institute, *Sweden*

Kenneth Rockwood

Dalhousie University,
Canada

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ОДНОКРАТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕВОКАРНИТИНА И МИДОДРИНА У БОЛЬНЫХ С РИСКОМ ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ГИПОТОНИИ

Даминов Б.Т., Юлдашова Ю.Х

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Аннотация: Исследование включало 82 больных ХБП5д, критерием включения было наличие риска развития симптомной интрадиализной гипотензии согласно шкале риса СИГ, разработанной нашей группой. Эта выборка больных была случайным образом распределена на 3 группы сравнения: пищевая депривация, инфузия левокарнитина и прием мидодрина непосредственно перед сеансом гемодиализа. В ходе исследования проводилось сравнение групп по частоте возникновения СИГ и других осложнений процедуры. У больных ХБП5д с риском СИГ применение мидодрина перед ГД позволяет уменьшить выраженность снижения АД и достоверно предотвратить развитие СИГ у 39% больных. Пищевая депривация и однократная инфузия левокарнитина значимого эффекта на динамику САД и частоту развития СИГ не оказывали.

Ключевые слова: гемодиализ, хроническая болезнь почек, интрадиализная гипотензия, левокарнитин, мидодрин, пищевая депривация.

Для профилактики повторяющихся эпизодов интрадиализной гипотензии разработаны профилактические стратегии (согласно рекомендациям европейского руководства, EBPГ) [1].

Подход первой линии

Эти мероприятия включают переоценку целевого веса, отказ от приема пищи во время диализа, отказ от приема антигипертензивных препаратов перед диализом и ограничение потребления натрия между диализами для снижения потребности в ультрафильтрации.

- Переоценить целевой вес. Оптимальный целевой вес часто определяется эмпирически методом проб и ошибок ("зондирование"). Целевой вес устанавливается чуть выше веса, при котором возникают такие неблагоприятные симптомы, такие как спазмы, тошнота и рвота или гипотония. Повторные эпизоды интрадиализной гипотонии можно предотвратить у некоторых пациентов, увеличив целевой вес, который в свою очередь сильно варьирует у многих пациентов и может колебаться в зависимости от интеркуррентных заболеваний (таких как диарея или инфекция).

- Избегать приема пищи. Гипотензивные эффекты приема пищи во время гемодиализа задокументированы, хотя гемодинамический механизм остается не до конца ясным. Это может быть снижение сердечного выброса из-за спланхической секвестрации или снижение сосудистого сопротивления из-за спланхической вазорелаксации. Наиболее вероятным гемодинамическим механизмом пищевой гипотензии является падение системного сосудистого сопротивления. При этом, эффекты кофеина, которые, например, блокируют постпрандиальную гипотензию у пожилых людей, не ослабляют влияние приема пищи на среднее артериальное давление и индекс АД. Рекомендуется контролировать/исключить прием пищи во время диализа пациентами, склонных к интрадиализной гипотензии. Периферическое сосудистое сопротивление обычно падает через 20-120 минут после приема пищи, что может привести к снижению

артериального давления [2].

- Прием антигипертензивных препаратов. Пациентам, склонным к интрадиализной гипотензии, следует воздержаться от приема антигипертензивных препаратов перед диализом. Частота приема препаратов также имеет значение, так как рекомендуется избегать назначений 2 раза (или чаще) в сутки. Прием препарата предпочтительнее 1 раз в день в вечернее время.

- Ограничение потребления натрия в междиализный период. Пациенты, склонные к интрадиализной гипотензии, должны ограничивать потребление натрия (соли), тем самым снижая потребление жидкости. Потребление соли между сеансами диализа напрямую коррелирует с объемом, который необходимо удалить во время каждого сеанса. Время диализа для каждого сеанса, как правило, фиксировано, и при избыточной жидкости скорость ультрафильтрации должна быть увеличена для достижения целевого веса к концу сеанса. Оптимальное потребление натрия неизвестно. Как правило потребление соли ограничивается 2,5-5 граммами в сутки.

- Увеличение диуреза. У пациентов с остаточным диурезом рекомендуется увеличивать диурез с помощью перорального приема диуретиков. Использование петлевых диуретиков было связано с более низким набором веса между диализами и более низкими показателями интрадиализной гипотензии среди пациентов на гемодиализе [3,4,5].

Подход второй линии

Он включает оценку состояния сердца, использование холодного диализата и увеличение времени и/или частоты диализа.

- Необходимо оценить первичные сердечные факторы. Как отмечается в большинстве исследований, риск интрадиализной гипотензии увеличивается у пациентов с сердечной недостаточностью, кардиомегалией или ишемической болезнью сердца [6].

- Использование холодного диализата. Если отсутствуют проблемы с сердечно-сосудистой системой возможно использование холодного диализата, который может повысить гемодинамическую стабильность [7]. Увеличение времени диализа. Иногда увеличение времени и/или частоты гемодиализа может быть эффективным дополнением к вышеперечисленным мерам для предотвращения или снижения интрадиализной гипотензии [8].

Подход третьей линии.

Он включает назначение мидодрина и/или перевод пациента на другие формы диализа.

Мидодрин - это селективный агонист альфа-1-адренорецепторов, который среди пациентов с автономной нейропатией и, возможно, с тяжелой гемодиализной гипотензией, не реагирующих на меры 1 и 2 подходов, может быть эффективным и хорошо переносимым [9]. Оптимальная доза точно не определена - обычно 2,5-5 мг за 15-30 минут до диализа. В случаях, когда гипотензия возникает позже в ходе диализа, применяется дробное дозирование, при этом начальная доза дается за 30 минут до сеанса, а вторая - в середине лечения (не менее чем через три часа после первой дозы).

- Другие режимы диализа. Перевод со стандартного (3 раза в неделю) на другие режимы диализа, такие как перитонеальный диализ, ежедневный диализ, гемодиофильтрация или ночной гемодиализ, может быть вариантом для пациентов с хронической, изнурительной интрадиализной гипотензией. Гемодиофильтрация (ГДФ) может смягчить симптоматическую гипотензию, что нашло отражение в метаанализе, включающем пять испытаний с 1259 пациентами и средний период

наблюдения 24 месяца (относительный риск [ОР] 0,49, 95% ДИ 0,28-0,86) [10].

В дополнение к основным выше мерам коррекция анемии до целевых уровней с помощью эритропоэз-стимулирующих препаратов может снизить частоту интрадиализной гипотензии за счет улучшения функции сердца. Методы, которые не показали окончательной эффективности, включают комбинированное моделирование натрия и ультрафильтрации [11] и введение сертралина [12], вазопрессина [13], антагониста аденозиновых рецепторов [13] и карнитина [14,15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить эффект однократного применения различных стратегий по профилактике симптомной интрадиализной гипотензии (СИГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Исследование включало 82 больных ХБП5д, критерием включения было наличие риска развития симптомной интрадиализной гипотензии согласно шкале риса СИГ, разработанной нашей группой. Эта выборка больных была случайным образом распределена на 3 группы сравнения.

- больным первой группы (группа 1, 28 человек) рекомендовались немедикаментозные методы, направленные на профилактику СИГ: ограничение потребления натрия в междиализный период, увеличение диуреза в междиализный период (применение петлевых диуретиков у больных с остаточным диурезом), увеличение физической активности в междиализный период как минимум до 1 часа быстрой ходьбы в день, исключить прием гипотензивных препаратов в день гемодиализа, уменьшение скорости ультрафильтрации, увеличение целевого веса, пищевая депривация во время диализа;

- больным второй группы (группа 2, 27 человек) помимо описанных немедикаментозных мер применялось в/в введение 2 гр левокарнитина в 100мл 0,9% хлорида натрия [16];

- больным третьей группы (группа 3, 27 человек) помимо немедикаментозных мероприятий применялся пероральный прием мидодрина 5мг за 15 мин до начала гемодиализа, в случае, если во время диализа отмечалось снижение САД более, чем на 20мм.рт.ст или до 90 и ниже мм.рт.ст, в середине сеанса гемодиализа введение мидодрина повторяли.

В ходе исследования проводилось сравнение групп по частоте возникновения СИГ и других осложнений процедуры.

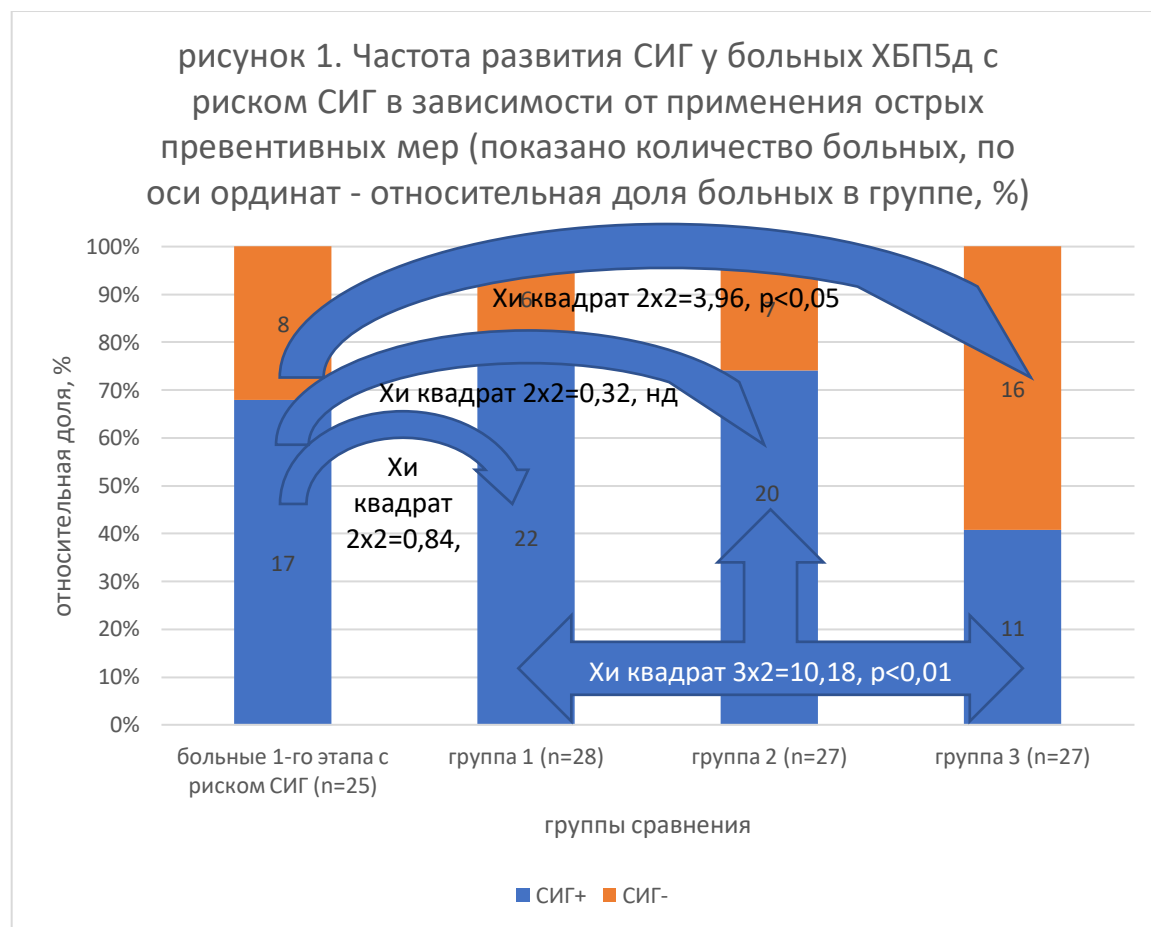
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Больным группы 1 (28 человек) применялась пищевая депривация во время процедуры ГД, больным группы 2 (27 человек) перед ГД проведена инфузия 1гр левокарнитина, больным группы 3 (27 человек) - пероральный прием мидодрина. Эффективность оценивалась как частота развития СИГ в группах по сравнению с частотой развития СИГ у больных, включенных в первый этап исследования и имеющих высокий риск этого осложнения согласно разработанной шкалы.

Как показало сравнительное изучение частоты СИГ в группах (рис. 1), в группе 1 и группе 2 частота развития СИГ не отличалась от частоты осложнения у больных 1-го этапа с риском СИГ по результатам разработанной шкалы. Однако в группе 3 отмечалось значительное уменьшение частоты СИГ ($p < 0,05$ достоверность различия хи квадрат 2×2 с больными первого этапа и $p < 0,01$ достоверность различия хи квадрат 3×2 между группами второго этапа).

В группе больных 1 этапа с риском СИГ ОР осложнения составил 68% (17 из 25 больных), в то время как на фоне применения мидодрина - 40,74% (11 из 27 больных). ОР составил СИГ без применения мидодрина составил 1,67. Ожидаемая частота СИГ на 27 больных долэжна была бы составить 18 случаев, таким образом

39% случаев СИГ было предотвращено приемом мидодрина.



Динамика САД в группах (рис. 2) показала, что во всех группах в среднем САД демонстрировало снижение САД в процессе ГД. При исходно сопоставимых уровнях САД, в группе 3 в процессе ГД достигалось достоверно более высокое АД по сравнению с группами 1 и 2 (непарный критерий Стьюдента с поправкой Бонферони для множественных сравнений). Сравнение каждой из групп второго этапа с динамикой САД в группе больных 1м этапом с риском СИГ также показала отличие в большую сторону только в группе 3, но не в группах 1 и 2.

Кривая динамики САД в группе 3 показала, что снижение САД было отсроченным - минимальное значение САД отмечалось на 120-180 минуте, в то время как в остальных группах минимальное значение САД достигнуто в течение первых 30-60 минут ГД. Вероятно, такая особенность в группе 3 связана с окончанием эффекта мидодрина. Кроме того, необходимо отметить, что 4 больным потребовалось дополнительное применение мидодрина на 120-150 мин ГД.

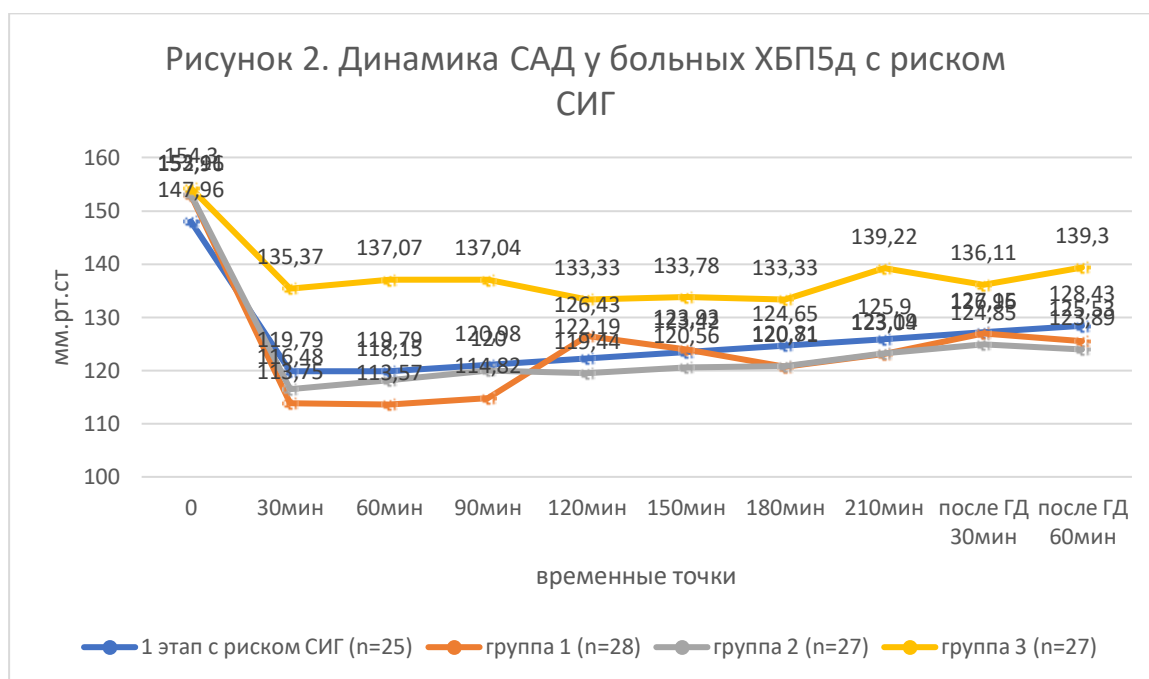


Таблица к рисунку 2

Временные точки	группа 1 (n=28)	группа 2 (n=27)	группа 3 (n=27)	1 этап (n=25)
0	152,96±3,00	153,11±2,85	154,30±2,79	147,96±3,23
30мин	113,75±3,92 ^{^^^}	116,48±4,61 [^]	135,37±3,53	119,79±4,16 [^]
60мин	113,57±3,23 ^{^^^}	118,15±4,42 [^]	137,07±3,61	119,79±4,16 [^]
90мин	114,82±3,97 ^{^^^}	120,00±4,00 [^]	137,04±3,25	120,98±4,20 [^]
120мин	126,43±3,99	119,44±4,42	133,33±3,38	122,19±4,24
150мин	123,93±3,57	120,56±4,44	133,78±3,71	123,42±4,28
180мин	120,71±3,81	120,81±3,97	133,33±3,93	124,65±4,33
210мин	123,04±3,36 [^]	123,19±4,00	139,22±4,38	125,90±4,37
после ГД 30мин	126,96±3,95	124,85±3,92	136,11±3,65	127,15±4,41
после ГД 60мин	125,54±3,84	123,89±3,99 [^]	139,30±3,87	128,43±4,46

Примечание: ^ - достоверность различия с группой 3 (непарный критерий Стьюдента с поправкой Бонферони для множественного сравнения - 4 группы).

Клинически СИГ у во всех случаях сопровождался такими симптомами, как тошнота, выраженная слабость. У 8, 5 и 4 больных групп 1,2 и 3, соответственно, отмечалась боль в прекардиальной области (частотное различие между граппами - нд). У 3 больных группы 1 с диабетической этиологией ХБП на фоне пищевой депривации отмечались симптомы гипогликемии и снижение концентрации глюкозы в крови ниже 3 ммоль/л, что потребовало инфузионной коррекции. Неблагоприятных эффектов инфузии Л-карнитина не отмечалось, однако потребовалось дополнительное время (30 минут) нахождения больных в диализном центре. В группе 3 на фоне преддиализного применения мидодрина у 2-х больных отмечалось повышение САД до 180мм.рт.ст. в группах 1 и 2 таких событий не регистрировалось.

ОБСУЖДЕНИЕ.

В первой группе больных использовались методы модификации образа жизни в междиализный период - диета, физическая нагрузка, стимулирование диуреза. Указанные мероприятия работают в 2-х направлениях. 1) Уменьшение потребления натрия и воды и стимуляция диуреза способствует меньшей ретенции жидкости и меньшему набору веса в междиализный период [17]. Меньший набор веса обуславливает меньшую скорость ультрафильтрации и меньшую выраженность снижения ОЦК и гиповолемии во время ГД. Таким образом, риск перераспределительной СИГ снижается. Это один из описанных в литературе подходов к профилактике СИГ [18]. 2) Диета с исключением легкоусвояемых углеводов и регулярная физическая нагрузка оказывают противовоспалительный эффект и снижают активность центрального звена симпатoadреналовой системы, что способствует нормализации регуляторных механизмов ССС.

Также к немедикаментозным методикам относится интрадиализная пищевая депривация. Прием пищи во время ГД, особенно углеводистой пищи способствует перераспределению крови в сосуды брюшной полости, что на фоне снижения ОЦК усиливает перераспределительный механизм формирования СИГ. Пищевая депривация способствует сохранению функционирующего механизма централизации кровообращения [19].

В нашем исследовании, как и в работах других авторов показано, что такие немедикаментозные мероприятия являются эффективными в аспекте профилактики СИГ при условии их хронического применения. Острый эффект был незначительным.

В группе 2 также применялись немедикаментозные мероприятия, но основным профилактическим средством было применение левокарнитина. В качестве острой меры использовалась одномоментная инфузия перед сеансом ГД, в качестве хронического метода - ежедневный пероральный прием.

Левокарнитин - аминокислота, которая участвует в переносе длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии. Это необходимый элемент митохондриального обмена в клетках, которые используют в качестве энергетического субстрата жирные кислоты. Левокарнитин синтезируется в почках и поглощается с пищей. У больных ХБП оба источника левокарнитина функционально недостаточны, кроме того, ГД ассоциируется с потерей левокарнитина через диализную мембрану [20]. У больных ХБП5д обнаружено состояние патологического хронического дефицита левокарнитина [21,22,23], что ассоциируется с СИГ, мышечными судорогами, физической слабостью, сердечной недостаточностью.

В настоящем исследовании острое применение левокарнитина не продемонстрировало достоверно профилактического эффекта в аспекте риска развития СИГ. Однако, хронический прием ассоциировался с достоверным уменьшением риска исследуемого осложнения. При этом динамика АД показала, что даже у больных, у которых СИГ развилась, достигнутый уровень САД был менее выражен по сравнению с данными других групп. Одновременно у больных, у которых СИГ не развилась прием левокарнитина ассоциировался с ограничением гипертензионной реакции. Таким образом, применение левокарнитина в течение 3-х месяцев оказывало достоверный положительный эффект на регулирующие механизмы ССС и способствовало уменьшению риска развития СИГ и ее выраженности. Положительный эффект левокарнитина в аспекте профилактики СИГ отмечен и другими авторами [24,25].

В группе 3 кроме немедикаментозных методик в качестве превентивной меры

применялся преддиализный пероральный прием мидодрина. Мидодрин - альфа-адреномиметик, который селективно стимулирует периферические, но не миокардиальные альфаадренорецепторы, что способствует повышению АД и теоретически способен предотвратить развитие СИГ [26].

В настоящем исследовании острый прием мидодрина ассоциировался с достоверным снижением риска СИГ на 39%. Схожие результаты получены и другими авторами [27]. Кроме того, на фоне мидодрина максимум снижения АД сместился с первого часа ГД до вторую половину, что, вероятно, объясняется окончанием эффекта препарата (макс концентрация в плазме через 1-2 часа после приема, время полувыведения - 3-4 часа). Хронический прием препарата не показал усиления эффекта, то есть тот эффект на снижение риска развития СИГ был стабильным при каждом приеме препарата без кумулятивных эффектов.

ВЫВОД: настоящее исследование показало, что у больных ХБП5д с риском СИГ применение мидодрина перед ГД позволяет уменьшить выраженность снижения АД и достоверно предотвратить развитие СИГ у 39% больных. Пищевая депривация и однократная инфузия левокарнитина значимого эффекта на динамику САД и частоту развития СИГ не оказывали.

Список использоанной литературы.

1.Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, et al. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 2:ii22.

2.Reilly RF. Attending rounds: A patient with intradialytic hypotension. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:798.

3.Bragg-Gresham JL, Fissell RB, Mason NA, et al. Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2007; 49:426.

4.Sibbel S, Walker AG, Colson C, et al. Association of Continuation of Loop Diuretics at Hemodialysis Initiation with Clinical Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14:95.

5.Tang X, Chen L, Chen W, et al. Effects of diuretics on intradialytic hypotension in maintenance dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2021; 53:1911.

6.Nette RW, van den Dorpel MA, Krepel HP, et al. Hypotension during hemodialysis results from an impairment of arteriolar tone and left ventricular function. *Clin Nephrol* 2005; 63:276.

7.Jindal K, Chan CT, Deziel C, et al. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:S1.

8.Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 2:ii5.

9.Prakash S, Garg AX, Heidenheim AP, House AA. Midodrine appears to be safe and effective for dialysis-induced hypotension: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2553.

10.Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, et al. Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:968.

11.Song JH, Park GH, Lee SY, et al. Effect of sodium balance and the combination of ultrafiltration profile during sodium profiling hemodialysis on the maintenance of the quality of dialysis and sodium and fluid balances. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:237.

12.Dheenan S, Venkatesan J, Grubb BP, Henrich WL. Effect of sertraline hydrochloride

on dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:624.

13. Imai E, Fujii M, Kohno Y, et al. Adenosine A1 receptor antagonist improves intradialytic hypotension. *Kidney Int* 2006; 69:877.

14. Lynch KE, Feldman HI, Berlin JA, et al. Effects of L-carnitine on dialysis-related hypotension and muscle cramps: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:962.

15. Ibarra-Sifuentes HR, Del Cueto-Aguilera Gallegos-Arguijo DA, et al. Levocarnitine Decreases Intradialytic Hypotension Episodes: A Randomized Controlled Trial. *Ther Apher Dial* 2017; 21:459.

16. Tim Ulinski, Maria Cirulli, Mohamed Ashraf Virmani. The Role of L-Carnitine in Kidney Disease and Related Metabolic Dysfunctions//*Kidney Dial*. 2023, 3(2), 178-91; <https://doi.org/10.3390/kidneydial3020016>

17. Penne EL, Sergeeva O. Sodium gradient: a tool to individualize dialysate sodium prescription in chronic hemodialysis patients? *Blood Purif* 2011; 31:86.

18. Begin V, Deziel C, Madore F. Biofeedback regulation of ultrafiltration and dialysate conductivity for the prevention of hypotension during hemodialysis. *ASAIO J* 2002; 48:312.

19. Avci M, Arikan F. The effect of food intake during hemodialysis on blood pressure: A nonrandomized experimental trial. *Ther Apher Dial* 2023; 27:661.

20. Chewcharat A, Chewcharat P, Liu W, Cellini J, Phipps EA, Melendez Young JA, et al. (2022) The effect of levocarnitine supplementation on dialysis-related hypotension: A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *PLoS ONE* 17(7): e0271307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271307>

21. Reuter SE, Evans AM. Carnitine and acylcarnitines: pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(9):553-72. Epub 2012/07/19. pmid:22804748.

22. Kudoh Y, Shoji T, Oimatsu H, Kikuchi K, Imura O, Watarai I. [Plasma l-carnitine in patients with chronic hemodialysis. II. Pharmacokinetics of l-carnitine and its replacement therapy in these patients]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1984;26(2):195-202. Epub 1984/02/01. pmid:6748336.

23. Kudoh Y, Shoji T, Oimatsu H, Yoshida S, Kikuchi K, Imura O. The role of L-carnitine in the pathogenesis of cardiomegaly in patients with chronic hemodialysis. *Jpn Circ J*. 1983;47(12):1391-7. Epub 1983/12/01. pmid:6228676.

24. Lynch KE, Feldman HI, Berlin JA, et al. Effects of L-carnitine on dialysis-related hypotension and muscle cramps: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:962.

25. Ibarra-Sifuentes HR, Del Cueto-Aguilera ?, Gallegos-Arguijo DA, et al. Levocarnitine Decreases Intradialytic Hypotension Episodes: A Randomized Controlled Trial. *Ther Apher Dial* 2017; 21:459.

26. Cruz DN, Mahnensmith RL, Brickel HM, Perazella MA. Midodrine and cool dialysate are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:920.

27. Brunelli SM, Cohen DE, Marlowe G, Van Wyck D. The Impact of Midodrine on Outcomes in Patients with Intradialytic Hypotension. *Am J Nephrol* 2018; 48:381.