

# 만성 신부전에서의 고혈압

인제대학교 의과대학 서울백병원 내과

## 고 행 일

신장은 아시다시피 혈압 상승의 구조자로서 혹은 혈압 상승의 가해자로서 양면성을 지닌 기관으로서 일단 손상을 받게 되면 혈압 상승의 원인 제공자로서의 역할이 점차 증가하면서 감압 작용은 점점 미약해지게 된다. 따라서 신장 질환이 진행하면서 말기 신장 질환에 이르게 되면 고혈압의 빈도는 점차 증가할 것이며 최악의 경우에는 양측 신장을 제거하는 경우도 있을 수 있는 것이다. 신실질 질환으로 인한 고혈압은 초점성 국소성 사구체 경화증, 당뇨병성 신병증, 진행성 전신 경화증 등과 같은 사구체 질환이나 혈관성 질환에서 세뇨관 간질성 질환이나 다낭성 신질환보다 고혈압의 발현 가능성이 높지만 대치 요법을 시행할 정도에 이르면 80-90%에서 고혈압이 동반되어서 혈압 상승의 병태 생리를 이해하는 것이 환자 관리에 중요하다고 생각되며 이에 대한 치료와 신장 이식 후에 지속되는 고혈압에 대하여도 간단히 기술하고자 한다<sup>1, 2)</sup>.

### 신질환에서 고혈압의 병태 생리

#### 1. 세포 외액 응적 팽창

신기능 감소로 나트륨과 수분의 배설 감소로 체액 용적의 증가가 고혈압을 일으킨다는 가장 그럴싸한 설명이다. 소금물을 주입한다든지 이뇨제를 이용하여 감압 효과를 일으킨다든지 투석 환자에서 한외 여과를 함으로써 정상 혈압을 유지하는 것과 좀더 적극적인 한외 여과를 시행함으로써 고혈압의 빈도를 훨씬 줄일 수 있다는 증거로서 고혈압의 생성기 전에 중요한 역할을 한다고는 하나<sup>1)</sup> 어느 경우에는 투석 기간 중 체중의 증감에 상관 없이 고혈압이 지속되었다든지<sup>3, 4)</sup> 오래된 고혈압에서 위와 같은 치료로 감압 효과가 실패할 때는 혈관 손상과 혈관 확장 물질의 생산 감소라든지 혈관 수축 물질의 생산 증가로도 설명할 수 있겠다(Fig. 1, 2).

#### 2. 레닌-안지오텐신 계<sup>3, 5)</sup>

신부전 상태에서 혈장 레닌 활성도와 안지오텐신 II

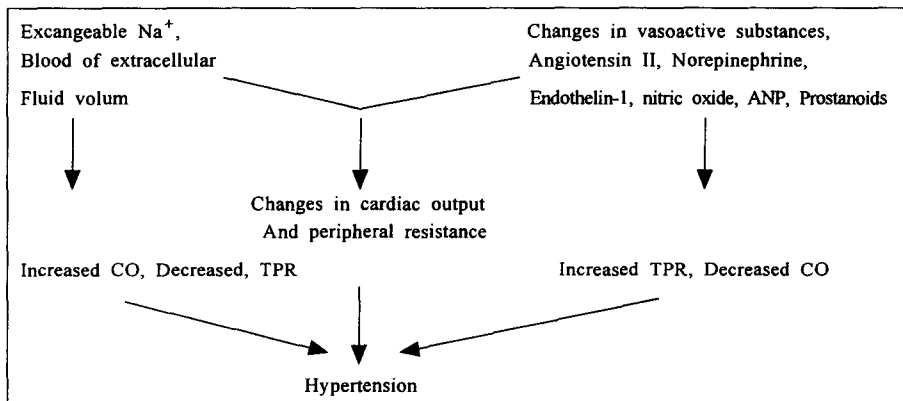


Fig. 1. Factors that may alter cardiac output and total peripheral resistance in end-stage renal disease and thus raise blood pressure.

의 농도는 증가되어 있으며 혈압과는 유관한 것으로 되어 있다. 전환 효소 억제제와 베타 차단제로 감압 효과를 볼 수 있으며 레닌치와 A-II 농도는 체액 용적 상태에 비해서는 높은 상태에 있게 된다. 혈관을 포함한 조직 내에 있는 레닌-안지오텐신계는 혈장에

서 침취되거나 국소 조직에서 합성되는 것으로 안지오텐신 II는 신경 종말에서 노아에피네프린을 방출케 하여 혈관 수축을 일으키고 혈관 평활근 세포의 비대를 일으켜 항고혈압제의 반응도를 낮게 하며 고혈압 발생에 기여하고 혈관 손상을 일으킨다.

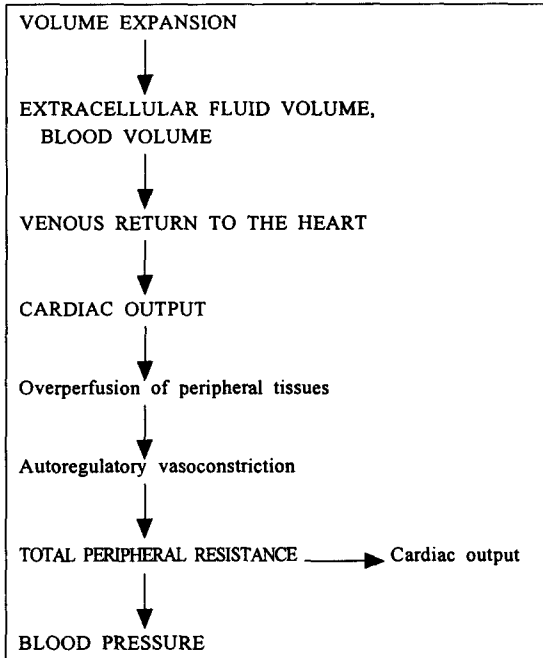


Fig. 2. Sequential response to volume expansion in anephric Patients and those with renal disease: the theory of wholebody autoregulation<sup>5)</sup>.

### 3. 교감 신경계<sup>3, 6)</sup>

자율 신경계가 고혈압의 생성에 기여하리라는 근거는 자율 신경의 차단, debrisoquine으로 선택적인 노아에피네프린을 차단함으로써 말초 저항의 감소와 혈압의 하강을 보인 것으로 알 수 있다. 혈중 노아에피네프린 농도는 이의 대사에 따라 다를 수 있지만 교감 신경 방류 빈도가 건강인 보다 투석 환자나 신기능 부전 환자에서 상승되어 있으며 양측 신장 적제술로써 방류가 정상으로 돌아오고 혈압 또한 하강하여 기능 부전 신장으로부터 교감 신경 활성화가 혈압 상승에 기여하였음을 알 수 있다.

### 4. 엔도텔린-1<sup>7)</sup>

말기 신장 질환이나 네프론 숫자가 감소된 경우에 엔도텔린이 증가되어 있으나 반드시 혈압과 비례하는 것은 아니다. 신장은 엔도텔린의 중요한 대사 장소이어서 고혈압에서 이의 청소율이 감소되어 있고 만성신부전에서 이의 배설이 감소되어 혈중 엔도텔린 농도는 증가한다. 엔도텔린의 승압 작용은 phospholipase C의 활성화로 세포내 칼슘 농도를 증가시켜서 혈관 수

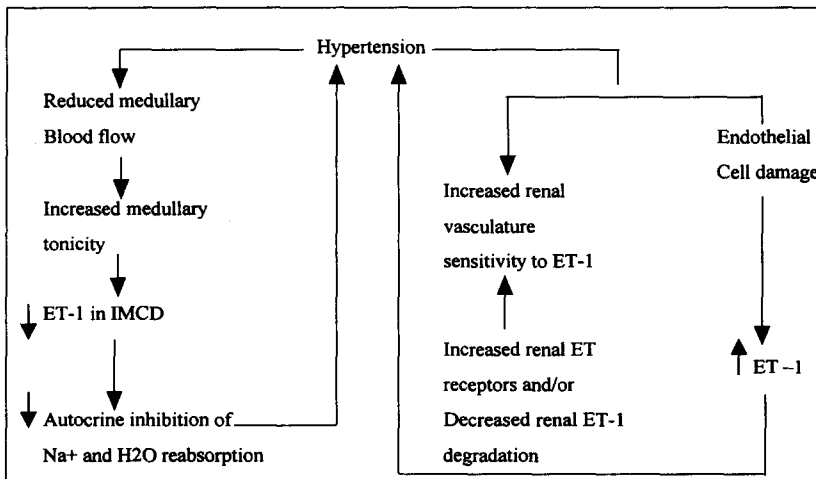


Fig. 3. Endothelin-1(ET-1) can contribute to hypertension in several ways<sup>8)</sup>.

축을 일으키는 것으로 설명된다.

### 5. 산화 질소<sup>3, 5)</sup>

혈관 확장 물질인 NO가 신장 질환에서 생산이 증가되는 것으로 알려져 있어서 대상성인지 확실치는 않다. 동물에서 Salt sensitive고혈압에서 소금을 주면 NO의 생산 능력은 Salt resistant에 비하여 감소되어 있다. 또한 말기 신장 질환이나 신장에 없는 상태에서 고혈압과 NO의 관계는 아직 미지수이다.

### 6. 내인성 와바인양 물질<sup>3, 7, 8)</sup>

본태성 고혈압 환자에서와 마찬가지로 요독 환자에서 와바인양 물질이 추출되었으며 이를  $Na^+-K^+-Pump$ 를 촉진시키며 혈관 평활근 세포에서  $Na$ 배설을 촉진시키며 혈관 평활근 세포에서  $Na$ 농도를 증가시킴으로써  $Na/Cl$  교환을 감소시켜 세포의 팽창과 세포내  $Ca^{++}$  농도를 증가시켜서 혈관 수축으로 인한 혈압 상승을 초래한다.

### 7. 칼슘 대사<sup>3, 9)</sup>

혈액 투석 환자에서 calcium pump 의 활동도를 감소시키는 것이 있으며 이는 신기능 정도에 따라 비례한다고 한다. 또한 부갑상선 기능 항진에 비례하여 혈소판 내  $Ca^{++}$  이 증가함으로써 부갑상선 기능 항진과  $Ca^{++}$  대사가 고혈압의 성인에 기여하리라고 하였으며 이때 칼슘 통로 차단제가 대단히 유효함이 보고되었다.

### 8. 혈관의 구조 이상 및 내피 세포 기능 장애<sup>5)</sup>

신기능 부전이 진행됨에 따라 혈관에 기능적 혹은 구조 이상이 따르며 평활근 증가에 따라 혈관 확장에는 한도에 이르게 되며 엔도텔린 등의 생산 증가 등으로 혈관 긴장도의 조절에 불균형이 오게 된다.

### 9. 그 외 혈관 확장 물질<sup>5)</sup>

이론적으로 안지오텐신-II 노아에피네프린, 엔도텔린-I 등의 혈관 수축에 상응하여 혈관긴장도를 감소시키려는 물질이지만 소변이나 혈중 농도와 혈압 관계가 일정치 못한 상태이다. 또한 심방 이노펜타이드가 이노 효과와 더불어 혈관 확장으로 감압 효과를 기대하나 아직 확실치는 않다.

## 10. 적혈구 조절 인자<sup>3, 10-14)</sup>

약 33%에서 고혈압을 보인다고 하며 심한 경우에는 고혈압성 뇌병증까지도 올 수도 있음을 보고하였으며 고혈압 경력자, 고혈압 가족력, 심한 빈혈인 경우에 높은 이병율을 보이고 피하 주사인 경우 그 빈도가 낮다고 한다. 혈압 상승은 혈액점도의 상승으로 인한 혈관 저항의 상승과 혈관 저항이 증가된 상태에서 심박출량의 증가와 세포내  $Ca^{++}$ 의 증가, 엔도텔린 생산의 증가 등으로 혈압 상승을 일으킨다고 하며 Erythropoietin 사용 이후에 오히려 뇌졸중이나 급성 심근 경색으로 인한 사망율이 증가하였다는 보고가 있으므로 감압 치료에 더욱 신경을 집중하여야 한다.

## 11. 항고혈압제<sup>1, 12)</sup>

Clonidine, methyldopa, 베타-차단제, minoxidil 등을 사용 중단시 반동 현상으로 혈압의 급상승을 볼 수 있으므로 서서히 감량하는 것이 좋은 방법이다.

12. 그 밖의 신부전에서의 고혈압의 생성기전으로 신혈관 질환과 cortisol이 cortisone으로의 전환이 불충분하여 cortisol의 영향이 증대되는 것과 abnormal potassium channel 등이 있다<sup>3, 5, 15)</sup>.

## 목표 혈압

혈압 치료의 가장 큰 목표는 뇌졸중, 심혈관계의 사망율이나 이병율을 감소시키거나 신장 기능을 가능하면 호전 시키거나 빨리 진행시키는 것을 방지하는 데에 있다<sup>19-22)</sup>. 따라서 혈압을 조심스럽게 측정하여야 하며, 누운 자세, 서 있는 자세는 물론 심박동수를 포함하여야 하며 투석을 하는 경우에는 투석 전후와 투석간 혈압을 정기적으로 측정하여야 하며 48시간 활동 혈압을 측정하여 반영합이 가장 이상적이라 하나 현실적으로 어려운 일이다<sup>23)</sup>. 투석 환자의 혈압을 투석 중, 투석 간에 그 변동이 매우 심하기 때문에 위에 말한 활동 혈압을 재지 않고서는 혈압의 변화를 정확히 파악하기는 어려우나 대체로 투석 직전의 혈압이 투석 간의 혈압을 반영한다고 생각되며<sup>18, 24, 25)</sup> 투석 직후의 혈압이 정상이다라든 다음 투석 직전의 혈압이 높으면 혈압 조절에 실패한 것으로 간주하여야 한다. 투석 직후의 감압 효과는 대략 24시간 지속한다고 하며 24시간 이후에는 투석 직전의 혈압 상태와 같은

정도를 유지한다고 하며<sup>23)</sup> 정상적인 야간 혈압 강하가 없어지기 때문에(Non-dipper) 하루 중일 상승된 혈압의 부하를 받게 되어 심장 등의 표적 장기 손상을 더 받게 되어 사망율의 증가에 기여하리라 생각된다<sup>27)</sup>. 투석 환자에서 가장 이상적인 목표 혈압이 얼마인지는 아직 결정된 바는 없는 듯 하지만 수축기 혈압이 160mmHg 이하에서 생존율이 가장 높았다는 보고<sup>22)</sup>, 확장기 혈압이 60mmHg에서 사망율이 높았으며 오히려 100mmHg 이상에서 낮아서 목표 혈압을 일반인보다는 높아야 한다는 제의도 있고, 심부전이 오기 전에는 평균 동맥 혈압을 98mmHg 이하로 함이 좋겠다는 보고가 있으며 노인에서 145/95mmHg 이하인 경우에는 견디기 어렵다는 보고도 있으며<sup>19-21)</sup>, 뇌졸중이 있었던 경우에는 더욱 심하였다고 하는 여러 안들이 있으나 확정된 목표는 없으나 150/90mmHg 정도가 좋지 않을까 생각한다. 신대치요법 이전의 신기능 부전 상태에서는 JNC-VI<sup>25)</sup>에서는 단백뇨가 1.0gm/day 이상에서는 125/75mmHg, 단백뇨가 1.0gm/day 이하인 경우에는 목표혈압을 130/85mmHg로 하며 당뇨병성 신병중에서는 130/85mmHg를 권장하였다.

**Table 1. Pathogenetic Mechanisms of Hypertension in Chronic Renal Disease**<sup>16, 17, 28)</sup>

Extracellular fluid volume expansion
Renin-angiotensin aldosterone system stimulation
Increased sympathetic activity
Endogenous digitalis-like factors
Prostaglandins/bradykinins
Alterations in endothelium derived factors (nitric oxide/endothelin)
Increased body weight
Erythropoietin administration
Parathyroid hormone secretion/increased intracellular calcium/hypercalcemia
Calcified arterial tree
Preexisting essential hypertension
Renal vascular disease and renal artery stenosis
Chronic allograft dysfunction
Cadaver allografts, especially from a donor with a family history of hypertension essential hypertension
Cyclosporine, other immunosuppressive and corticosteroid therapy

## 치 료

### 1. 고혈압을 동반한 신질환<sup>25)</sup>

고혈압을 동반한 신질환인 경우에 혈청 크레아티린이 증가되어 있는 환자는 하루 단백 배설량과 크레아티닌 청소율을 측정하고 동시에 초음파를 시행하여 신장의 크기 등을 알아 놓아야 한다. 항고혈압 약제를 사용하기 전에 우선 생활 요법의 개선을 시도하는 것이다. 염분 제한은 약물 요법의 보조 요법으로 잘만하면 매우 좋은 성과를 얻을 수 있으나 순응도에서는 문제가 있다. 단백뇨가 1.0gm/day 이상인 경우 전환 효소 억제제를 첫째로 사용하며, 이때 급성 신부전이 발생시 신혈관 질환을 의심하여야 한다. 대개의 환자가 전환 효소 단독으로 목표 혈압에 미달하고 또한 부작용이 발생하면 2차 선택약으로 이뇨제와 Ca통로 차단제를 고려하게 됩니다. 단백뇨가 1.0gm/day 이상인 경우에는 목표 혈압은 120/75mmHg 이하로 하며 다낭성신에서는 130/85mmHg로 함이 좋다. 전환 효소 억제제 사용의 목표는 신기능 감소의 진행을 더디게 하는 것이므로 정기적인 신기능 검사의 추적이 꼭 필요하게 된다. 만일 24시간 단백뇨 측정하여 감소 효과가 보였다면 항고혈압 약제의 효과를 보이는 것으로 간주되며 사구체의 혈액학적인 유익한 변화를 암시한다. 전환 효소 억제제의 사용으로도 단백뇨의 감소가 없다고 하여도 지속하여 사용하는 것이 좋겠다.

### 2. 투석 환자의 고혈압<sup>2, 25)</sup>

#### 1) 비약물 요법

모든 투석 환자의 첫째 단계는 진정한 건체중을 설정 유지하는 것이다. 초과시 체액 과잉과 고혈압이 있게 되고 미달시 피곤, 어지러움, 투석시 저혈압 등이 발생한다. 건체중은 수분과 염분의 철저한 제한과 한외 여과로 조정되어질 수 있으며 장시간의 투석으로 항고혈압제가 필요치 않은 경우도 있다. 매일 염분 2gm, 수분 1L로 제한하면 투석간 체중 증가를 2-3kg으로 조절을 할 수 있다. 처음 투석시 6-8주 이내에 건체중에 도달하는 것이 바람직하며 항고혈압제의 과사용은 한외여과로 인한 저혈압을 더욱 조장시킬 위험이 있고, 감량시에는 점차적으로 하고 복막 투석은 일반적으로 혈액 투석보다 감압 효과가 우수하며 수분과 염분의 제거가 지속적이므로 염분 제한은 혈액 투

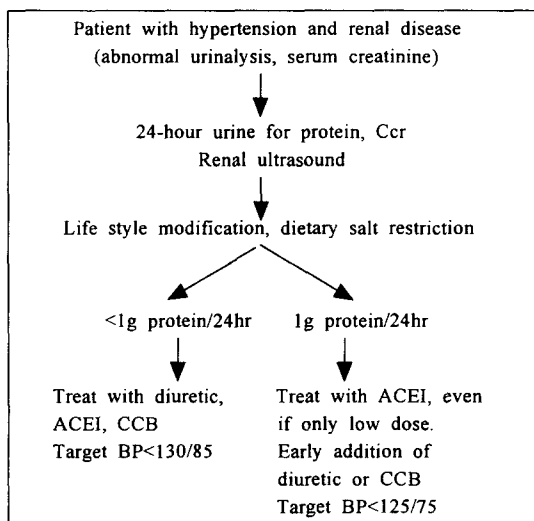


Fig. 4. Approach to patients with hypertension and renal disease<sup>25)</sup>.

석보다 완화할 수 있다. 그 외 비만 환자의 체중 감량 운동, 비충혈 제거 약물, 비스테로이드성 항염제 사용의 제한, 스트레스의 해소, 금연, 지질 대사 이상의 개선이 필요하다.

## 2) 약물 요법<sup>26)</sup>

### (1) 이뇨제

Thiazide 이뇨제는 사구체 여과율이 20-40ml/min 이하에서는 효과가 없으며 루프이뇨제는 5-10ml/min 이하에서는 그 효과가 없다. 이때 대량 시용으로 인한 이독성을 고려하여야 한다.

### (2) Ca차단제

평활근 세포의 Ca통로를 차단하여 칼슘의 세포 내 차입을 막아 혈관 수축을 억제하여 감압 효과를 얻는 약제로써 말기 신부전증 환자에서 가장 많이 사용되는 약제이다. 구조상 3가지로 분류하여 부작용으로 저혈압, 두통, 홍조, 부종, 변비, 간 기능 장애가 있으며, 최근 단기 작용 Ca통로 차단제에 의한 심혈관계의 사망률이 높아져 급박한 경우 외에는 사용치 말 것을 권하고 있다<sup>29)</sup>. Verapamil과 Diltiazem은 Negative inotropic, chronotropic effect가 있으므로 심장 상태가 좋지 않거나 베타 차단제와 병용 시 주의를 요한다. 허혈성 심장 질환, 확장성 심근 병증, 말초 혈관 질환, 레이노드씨 현상에 유용하며 신기능 장애에 따른 약제의 용량 변동이 필요치 않고 투석 후 증량 투여도 필요치 않다.

### (3) 베타 차단제

레닌 방출 차단, 심박출량 감소, 말초 혈관 저항의 감소 등으로 감압 효과를 나타내는 것으로 Labetalol의 알파 차단 효과도 있어 혈관 확장 기능도 있다. 초기에는 심박출량의 감소로 감압 효과가 나타나며 점차 저항 감소가 가미된다. 수용성과 지용성으로 나뉘고 지용성인 propranolol과 metoprolol은 간에서 대사되며 작용 시간이 짧다. Atenolol과 nadolol은 수용성이고, 작용 시간이 길고 신장을 통하여 배설되고 투석 시 빠져나가므로 nadolol, atenolol, acebutolol 등은 투석 환자에게 적당한 약제는 아니다. 인슐린 저항성이나 지질 대사 이상을 일으키기 때문에 이에 대한 경각심이 요구되며 고칼륨 혈증, 서맥, 레이노드씨 현상, 피로, 우울증을 일으킬 수 있으며 심부전을 악화시키거나 기관지 경련을 조장시키며 저혈당 증세를 숨길 수도 있으니 조심하여야 한다.

### (4) 전환 효소 억제제

안지오텐신 II의 생산을 억제하고 Kinninase II를 억제하여 Bradykinin의 상승을 초래하여 질소 산화물과 프로스타글란딘의 생성을 촉진한다. 또한 교감 신경계의 활성도를 약화시키는 작용도 있다. Captopril과 lisinopril, enalaprilat만이 활동형이고, Catopril의 흡수는 식사의 영향이 크므로 식전 1시간 전에 복용하여야 하며 전환 효소 억제제의 대부분이 신장을 통하여 배설되므로 신기능 장애시 용량 조절이 필요하다. 5-20%에서 마른 기침을 호소하며 투석 후 저혈압, 고칼륨 혈증, 발진, 혈관 신경 부종, 미각 이상, 백혈구 감소증, 간기능 장애가 있으며 high flux membrane AN 69와 아나필락시스가 보고 되어 있다.

### (5) 안지오텐신 II 수용체 차단제

안지오텐신 II I형 수용체와의 결합을 방해함으로 감압 효과를 나타내며 교감 신경계에서 안지오텐신-II의 효과를 감지시키고 신장에서 안지오텐신-II의 작용을 억제하고 알도스테론 분비를 자극한다. 첫 제품인 Losartan은 신속히 흡수되어 간에서 활동형 대사 산물인 EXP-3174로 되어 감압 효과를 나타낸다. 4-7%만이 신장을 통하여 배설되므로 말기 신장 질환에서 약물 축적은 크지 않을 것으로 생각된다. 전환 효소 억제제와는 달리 마른 기침, 혈관 부종이 없으나 두통, 소화기 장애, 고칼륨 혈증이 있으며 bradykinin의 농도를 증가시키지 않기 때문에 bradykinin이 원심성 세동맥의 확장에 기여한다면 안지오텐신-II수용체 차

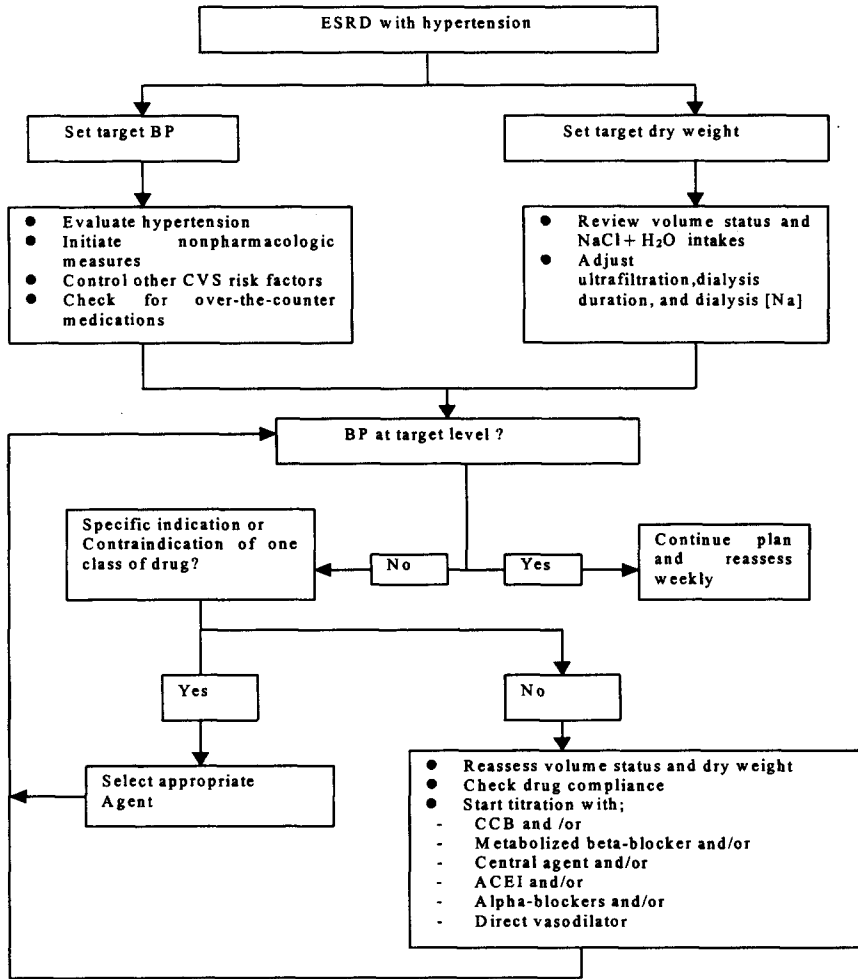


Fig. 5. Approach to the management of hypertension in patients with end-stage renal disease (ESRD) (BP, blood pressure; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor, CVS, cardiovascular system; CCB calcium channel blocker)<sup>267</sup>.

단계 사용시 전환 효소 억제제 사용 시보다는 사구체 내 혈액동학적 효과는 덜 할 것으로 생각되며 사구체 여과율 감소 정도가 덜 할 것이다. 그러므로 신장 보호 효과는 전환 효소 억제제에 미치지 못할 것으로 기대되나 장기간의 추적 조사가 요망된다.

#### (6) 중추 작용 약제

교감 신경 수용체를 활성화시키는 것으로 교감 신경 방출을 감소시키고 전신 혈관 저항을 감소시킨다. 알파-methyldopa는 알파-methylnorepinephrine으로 되어 감압 효과를 일으키고 말기 신부전에서의 용량 조절이 필요한 약제이며, 졸음과 구갈증이 혼란 부작

용이지만 중단으로 회복이 되며 서맥 등이 있으면 투여 중단도 고려하여야 한다.

#### (7) 교감 신경 차단제

Catecholamine에 길항하므로 감압 효과를 나타내고 심박출, 심박동에는 영향이 없다. 간에서 대사됨으로써 신부전시 용량 변동은 필요치 않으며 당뇨, 지질 대사 이상 전해질 대사 이상을 일으키지 않는 장점이 있다.

#### (8) 비특이성 혈관 확장제

직접 혈관 평활근에 작용하여 감압 효과를 나타낸다. Minoxidil은 ATP dependent K-channel을 활

성화시켜  $K^+$ 의 세포 내 주입이 일어나고  $Ca^{++}$  efflux를 증가시킴으로써 혈관 확장을 초래한다. 10-20%가 신장을 통하여 배설되며 말기 신장 질환의 저항성 고혈압에 유용한 약제이고 심낭 삼출, 다모증, 빈맥, 저혈압 등이 부작용이고 확장기 기능 장애나 심한 좌심실 비대가 있을 경우는 심부전이 발생할 수 있으므로 금기 사항이다. Hydralazine 또한 혈관 확장제이고 반사성 교감 신경 활성화로 심한 빈맥을 일으킨다. 간을 통하여 배설되며 두통, 홍조, 저혈압, 심계항진, 빈맥, 약물 유발성 낭창, 용혈성 빈혈 등의 부작용이 있으며 새로운 약제의 출현으로 요즈음 사용 범위가 많이 축소된 인상이다. Sodium nitroprusside도 확장제로써 고혈압성 응급증에 효용성이 크다. 질소 산화물로 전환되어 평활근의 이완을 일으키며 정맥 주사로도 가능하며 대사물인 thiocyanate는 오로지 신장을 통하여 배설되므로 축적되는 경우 산혈증 경기, 혼수 등을 일으킨다.

### 참 고 문 헌

- 1) Norman M. Kaplan: Renal Parenchymal Hypertension in Clinical Hypertension: 7th ed. Baltimore. W & Wilkins. pp 281-287, 1998
- 2) LD Dworkin, Douglas Shemin: Hypertension in Renal Parenchymal Disease: Role in Progression. in Brady. Wilcox ed. Therapy in Nephrology and Hypertension. Philadelphia, Saunders. pp 413-419, 1999
- 3) LU Mailloux and WE Haley: Hypertension in the ESRD Patients: Pathophysiology, Therapy, Outcomes and Future Directions. *Am J Kidney Dis* 32:705-719, 1998
- 4) B Chrona, J Bergstrom and BH Scriber: Blood Pressure Control in Dialysis Patients: Importance of the Lag Phenomenon. *Am J Kidney Dis* 32: 720-724. 1998
- 5) Manuel Martinez-Maldonado: Hypertension in end-stage renal disease. *Kidney Int* 54, suppl 68 pp.S67-S72 1998
- 6) PJ Blankestijn, G Ligtenberg, LT Dijkhorst, et al.: Direct Evidence for Suppression of Sympathetic Activity in Chronic Renal Failure by Enalapril. *J Am Soc Nephrol* 7:1546(Abstract), 1996
- 7) Z Vago, RA Moffit, S. Parvathola, et al.: Elevated Endothelin-I levels Persistent Stage IV Hypertension in a Nonvolume Overloaded Anephric Patient. *Am J Hypertension* 9:935-937, 1996
- 8) SJ Huot, MB Pamnani, DL Clough, FJ Haddy: The Role of Sodium Intake, the  $Na^+-K^+$ -Pump and a Ouabain-Like Humoral Agent in the Genesis of Reduced Renal Mass Hypertension. *Am J Nephrol* 3:92-99, 1983
- 9) AEG Raine, L Bedford, AWM Simpson, et al.: Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int* 43:700-705:1993
- 10) RE Schmieder, MRW Langenfeld, KF Hilgers. Endogenous Erythropoietin Correlates with Blood Pressure in Essential Hypertension. *Am J Kidney Dis* 29:376-382, 1997
- 11) V Vogel, HJ Kramer, A Backer, et al.: Effects of Erythropoietin on Endothelin-I Synthesis and the Cellular Calcium Messenger System in Vascular Endothelial Cells. *Am J Hypertens* 10:289-296. 1997
- 12) EB Clyburn and DJ Dipette: Hypertension Induced by Drugs and Other Substances. *Seminars in Nephrol* 15:72-86, 1995
- 13) IH Fahal, M Yaqoob, R Ahmad: Phlebotomy for Erythropoietin-Induced Malignant Hypertension. *Nephron* 61:214-216, 1992
- 14) K Iseki, K Nishime, H Uehara, et al.: Increased Risk of Cardiovascular disease with Erythropoietin in Chronic Dialysis Patients. *Nephron* 72:30-36, 1996
- 15) H Vierhapper, K Derfler, P Nowotny, et al.: Impaired conversion of cortisol to cortisone in chronic renal insufficiency—a cause of Hypertension or an epiphenomenon? *Acta Endocrinologica (Copenh)* 125:160-164, 1991
- 16) E Guidi, D Menghetti, S Milani, et al.: Hypertension May Be Transplanted with the kidney in Human: A Long-term Historical Prospective Follow-Up of Recipients Grafted with Kidneys Coming from Donors With or Without Hypertension in their Families. *J Am Soc Nephrol* 7:1131-1138, 1996
- 17) S Strandgaard, U Hansen: Hypertension in renal allograft recipient may be conveyed by cadaveric kidneys from donors with subarachnoid hemorrhage. *Brit Med J* 292:1041-1044, 1986
- 18) M Elisaf, H Papps, R Kalaitzidis, et al.: Ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *J Human Hypertension* 10, Suppl 3 S43-S47, 1996
- 19) RD Toto, HC Mitchell, RD Smith, HC Lee, D.McIntire and W.A. Pettinger: "Strict" Blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 48:

- 851-859, 1995
- 20) RN Foley, PS Parfrey, JN Harnett, GM Kent, DC Murray and PE Barre, Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49:1379-1385, 1996
- 21) K Iseki, F Miyasato, K Tokuyama, et al.: Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1212-1217, 1997
- 22) J Tomita, G Kimura, T Inoue, et al.: Role of Systolic Blood Pressure in Determining Prognosis of Hemodialyzed Patients. *Am J Kidney Dis* 25:405-412, 1995
- 23) JS Cheigh, C Milite, JF Sullivan, AI Rubin and KH Stenzel: Hypertension is not Adequately Controlled in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 14:453-459, 1992
- 24) PJ Conlon, JJ Walshe, SK Heinle, Sharon Minda, Mitch Krucof and SJ Schwab: Predialysis Systolic Blood Pressure Correlates Strongly and Mean 24-Hour Systolic Blood Pressure and Left Ventricular Mass in Stable Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 7:2658-2663, 1996
- 25) The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157:2413-2446, 1997
- 26) G Butt, JF Winchester, CS Wilcox: Management Hypertension in Receiving Dialysis Therapy. in Brady. Wilcox ed. *Therapy in Nephrology and Hypertension*, Philadelphia Saunders. pp. 444-450, 1999
- 27) M Timio, S Venanzi, S Lolli, G Ippoliti, C Verdura, C Monarca and E Guerrini: "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: A 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 43:382-387, 1995
- 28) LU Mailloux and AS Levey: Hypertension in Patients With Chronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 32:Suppl 3, S120-S141, 1998
- 29) CD Furberg, BM Psaty, JV Myer: Nifedipine, Dose-Related Increase in Mortality in Patients With Coronary Heart Disease. *Circulation* 92: 1326-1331, 1995