

PROFESSIONE NEFROLOGO

Malattia renale cronica e morte cardiaca improvvisa: dati epidemiologici, fisiopatologia e strategie d'intervento



Luca Di Lullo¹, Alberto Santoboni¹, Fulvio Floccari², Rodolfo Rivera³, Antonio De Pascalis⁴, Antonio Gorini⁵, Vincenzo Barbera¹, Claudio Ronco⁶

(1) U.O.C. Nefrologia e Dialisi - Ospedale "L. Parodi - Delfino" - Colleferro

(2) U.O.C. Nefrologia e Dialisi - Ospedale "S. Paolo" - Civitavecchia

(3) Divisione di Nefrologia - Ospedale "S. Gerardo" - Monza

(4) U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto - Ospedale "V. Fazzi" - Lecce

(5) U.O.C. Nefrologia e Dialisi - Ospedale "S. Paolo" - Milano

(6) International Renal Research Institute - Ospedale "S. Bortolo" - Vicenza

Corrispondenza a: Luca Di Lullo; Piazza Aldo Moro, 1 - 00034 Colleferro (Roma); Tel:+ 39 0697223209 Fax:+ 39 0697223213 Mail: dilulloluca69@gmail.com

Abstract

La patologia cardiovascolare rappresenta la principale causa di decesso nei pazienti affetti da malattia renale cronica ed è responsabile di circa il 43% dei decessi dei pazienti in trattamento emodialitico.

La morte cardiaca improvvisa (SCD) si configura come una delle sindromi cliniche tra le più frequenti e pericolose nell'ambito delle patologie cardiache che si documentano nei pazienti nefropatici cronici.

I pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD) presentano, accanto a quelli tradizionali, ulteriori fattori di rischio cardiovascolare come l'ipertrofia ventricolare sinistra, la cardiopatia ischemica cronica, gli squilibri idroelettrolitici, la dispersione e l'allungamento dell'intervallo QT del tracciato elettrocardiografico, l'iperattività del sistema nervoso simpatico ed i disturbi del metabolismo calcio - fosforico.

Scopo della presente review è fare il punto sulla SCD esaminandone gli aspetti epidemiologici, quelli fisiopatologici ed, infine, tracciare le linee guida in tema di prevenzione e protocolli terapeutici [1] ([full text](#))

Parole chiave: defibrillatore impiantabile (ICD), emodialisi, malattia cardiovascolare, malattia renale cronica, morte cardiaca improvvisa

Chronic kidney disease and sudden death

Cardiovascular disease represents the major cause of death in chronic kidney disease patients accounting for about 43% of all mortality causes among hemodialysis patients.

Sudden cardiac death (SCD) is one of the most frequent and dangerous clinical syndrome occurring in end-stage renal disease (ESRD) patients.

Hemodialysis patients present a great number of non-traditional risk factors for cardiovascular disease such as left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, rapid electrolyte shifts, QT dispersion, sympathetic hyperactivity and hyperphosphatemia.

The aim of the following review is to summarize epidemiological aspects and pathophysiological pathways of SCD in CKD patients, defining prevention and treatment guidelines.

Key words: cardiovascular diseases, chronic kidney disease, hemodialysis, implantable cardioverter defibrillators (ICD), sudden cardiac death (SCD)

Introduzione

La letteratura scientifica nazionale ed internazionale ha certificato l'esistenza di una evidente sovrapposizione clinica tra malattia renale e patologia cardiovascolare. Il termine di "Sindrome Cardio - Renale" è ormai universalmente accettato e le pubblicazioni scientifiche inerenti all'argomento sono quantomai copiose.

Il paziente affetto da malattia renale cronica presenta un'aumentata incidenza di cardiopatia ischemica, di patologia aritmica e di morte cardiaca improvvisa (**SCD: sudden cardiac death**), le quali sono responsabili di circa il 43% di tutte le cause di morte nei pazienti sottoposti a trattamento dialitico (indipendentemente dal fatto che si tratta di emodialisi ovvero di dialisi peritoneale)

Il focus principale della presente rassegna si occuperà di indagare una patologia solo apparentemente di "nicchia" in quanto, come verrà spiegato nei paragrafi seguenti, la prevalenza e l'incidenza di morte cardiaca improvvisa in pazienti affetti da malattia renale cronica, soprattutto in coloro i quali sono sottoposti a trattamento emodialitico, presenta dati e numeri che vanno presi in seria considerazione.

Fornire una definizione di "morte improvvisa" risulta essere un compito quantomai gravoso: una definizione accettabile può essere quella secondo la quale essa viene definita come morte naturale inaspettata verificantesi entro un'ora dalla comparsa dei primi sintomi in un soggetto privo di una qualunque condizione clinica potenzialmente correlabile ad un esito fatale.

Una definizione alternativa è quella che definisce la morte improvvisa come quella morte naturale, riconducibile eziologicamente ad una qualsiasi cardiopatia, preceduta da una repentina ed inaspettata perdita di coscienza [1] ([full text](#)).

Epidemiologia della SCD

Dati USA provenienti dallo United States Renal Data System (USRDS) ci dicono come, nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico, il 61% dei decessi per cardiopatia (ed il 27% di tutte le cause di morte) sia riconducibile ad aritmie fatali ovvero a cause non codificate [2].

Allo stato attuale, negli USA, vengono trattati mediante emodialisi ovvero dialisi peritoneale circa 430.000 pazienti con una tendenza a superare i 500.000 pazienti entro il 2020 [3].

Anche in Europa il numero dei pazienti sottoposti a trattamento dialitico risulta essere in costante aumento [4] [5] con un tasso di mortalità particolarmente alto, pari a circa il 23% annuo, soprattutto dovuto al progressivo aumento dell'età media di ingresso in dialisi.

Nei pazienti sottoposti a trattamento dialitico (e questo è particolarmente vero per i pazienti sottoposti a trattamento emodialitico) la SCD è la maggiore responsabile tra le cause di morte cardiovascolare rappresentando il 25% circa di tutte le cause di morte [5] [6].

Il rischio relativo di SCD nei pazienti sottoposti a trattamento dialitico, particolarmente elevato nei pazienti diabetici, presenta un'evidente e statisticamente significativa associazione con l'età dei pazienti.

La probabilità di presentare, in un arco temporale di 36 mesi, un episodio di arresto cardiaco risulta essere pari a circa il 12% in pazienti di età inferiore a 20 anni arrivando a percentuali di circa il 35% nei soggetti di età superiore a 75 anni [3].

L'arresto cardiaco, causa principale di SCD nei pazienti sottoposti a trattamento dialitico, rappresenta un evento gravato da un elevato tasso di mortalità a breve termine [7].

Uno studio di Karnik et al [8] (full text) ha evidenziato un tasso di mortalità a 48 ore del 60% su un campione di 400 pazienti emodializzati che avevano presentato un arresto cardiaco.

Altri dati [9] (full text) hanno, inoltre, evidenziato come le manovre rianimatorie eseguite su pazienti emodializzati fossero inficciate ad un'elevatissima percentuale di insuccesso con il 92% di decesso intra - ospedaliero.

Fisiopatologia della SCD

I fattori di rischio classici alla base dell'insorgenza della SCD sono sostanzialmente gli stessi sia nella popolazione generale che in quella dei pazienti affetti da malattia renale cronica terminale e sottoposti a trattamento emodialitico: ne sono un classico esempio le cardiomiopatie congenite ed acquisite, la malattia coronarica cronica e le sindromi coronariche acute.

Alcuni aspetti, al contempo, sembrano essere peculiari dei pazienti affetti da malattia renale cronica; se consideriamo, ad esempio, i pazienti sottoposti ad interventi di rivascularizzazione coronarica (angioplastica percutanea ovvero by - pass aorto - coronarico), coloro i quali sono sottoposti a trattamento emodialitico cronico presentano un tasso di rischio molto più elevato per SCD rispetto a pazienti esenti da nefropatia [7].

Lo studio 4D, trial prospettico, randomizzato e controllato, ha evidenziato come, nei soggetti affetti da malattia renale cronica, l'impiego di atorvastatina, nonostante la riduzione dei livelli di colesterolo - LDL, abbia ridotto solo dell' 8% (nessuna significatività statistica) gli end - point primari previsti dallo studio (mortalità per cause cardiache, ictus fatale, infarto miocardico non fatale ed ictus non fatale) [10] (full text)

Questi dati hanno permesso di concludere che i pazienti affetti da nefropatia cronica terminale presentano fattori di rischio peculiari in grado di spiegare la maggiore incidenza di SCD (Figura 1). Tra i suddetti fattori di rischio vanno sicuramente annoverati la presenza di: ipertrofia ventricolare sinistra, fibrosi miocardica interstiziale, ipervolemia e squilibri elettrolitici, dispersione del QT, aritmie e fenomeni di ripolarizzazione precoce, iperattività del sistema nervoso simpatico e del sistema renina - angiotensina - aldosterone, iperparatiroidismo secondario, stato infiammatorio cronico. Non sono, inoltre, da trascurare la presenza di diabete mellito, dislipidemia, anemia ed una condizione di acidosi metabolica.

I pazienti affetti da malattia renale cronica presentano, inoltre, livelli elevati di troponina T (TnT), creatin chinasi-MB (CK-MB) e proteina C - reattiva (PCR) [11] [11].

Ipertrofia ventricolare sinistra e scompenso cardiaco

La presenza di una condizione di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) risulta essere una costante nei pazienti affetti da malattia renale cronica sin dai primi stadi di nefropatia; il quadro può essere sia quello di un'ipertrofia di tipo concentrico, sia quello di un'ipertrofia associata a dilatazione cardiaca (eccentrica).

Studi sperimentali hanno anche evidenziato come un quadro ipertrofico possa svilupparsi anche in assenza di stimoli di natura emodinamica (aumento del pre - ovvero del post -

carico) a suggerire come, in corso malattia renale cronica, si assista a fenomeni inadeguati di rimodellamento cardiaco [11].

La condizione di IVS rappresenta un indicatore indipendente di mortalità nei pazienti affetti da malattia renale cronica ed è correlata all'aumentata incidenza di aritmie nella stessa popolazione di pazienti [12].

La presenza di IVS, associata ad età superiore ai 65 anni, determina un aumento del rischio di sviluppare aritmie in pazienti [13] sottoposti a trattamento dialitico.

Aritmie ventricolari della classe 4A e della classe B (in accordo alla classificazione di Lown) sono state documentate nel 17% di pazienti affetti da uremia terminale con pattern ecocardiografico di disfunzione diastolica di sesso maschile ed età superiore a 70 anni [14]. Quanto appena descritto permetterebbe di concludere come l'associazione di IVS e di scompenso cardiaco sia in grado di indurre aritmie cardiache potenzialmente in grado di determinare SCD [15] (full text).

Fibrosi miocardica interstiziale

È un dato conosciuto in ambito cardiologico quello riguardante la fibrosi miocardica quale fattore promuovente l'insorgenza di aritmie cardiache in quanto il tessuto fibroso, che va ad interporsi tra le singole fibre miocardiche, possiede un'elevata resistenza elettrica e determina, in ultima analisi, un ritardo nel passaggio del potenziale elettrico (e, quindi, dello stimolo elettrico) attraverso il tessuto di conduzione favorendo l'insorgenza di aritmie atriali e ventricolari "da rientro" [16].

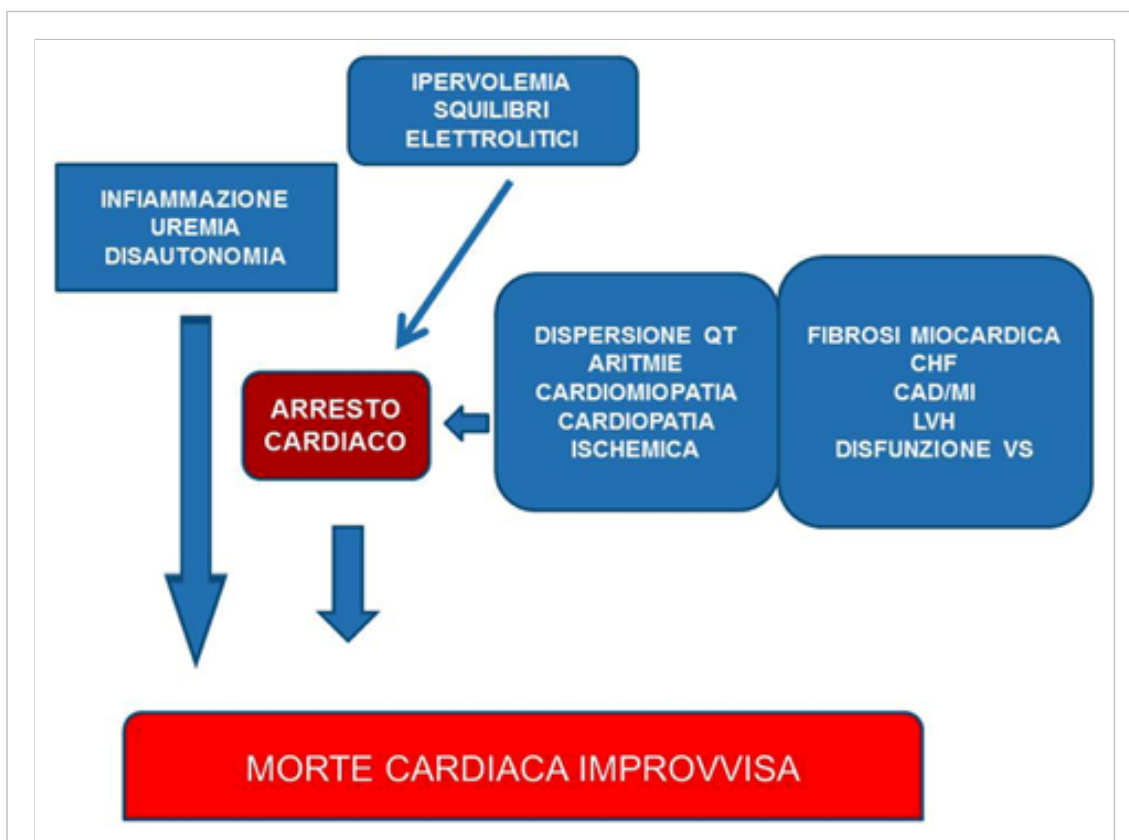


Figura 1.
Eziopatogenesi della SCD in pazienti sottoposti a trattamento emodialitico cronico

Legenda: CHF (scompenso cardiaco congestizio), CAD (malattia coronarica), MI (infarto del miocardio), LVH (ipertrofia ventricolare sinistra), VS (ventricolo sinistro)

Un'altra caratteristica peculiare del miocardio in corso di malattia renale cronica terminale è quella relativa alle alterazioni del microcircolo con un esteso danno a carico dei vasi capillari miocardici, conseguenza dei fenomeni di ipertrofia ventricolare stimolati anche dall'aumentata secrezione di endothelial growth factor (EGF). La ridotta densità capillare priva il tessuto miocardico di una buona percentuale delle capacità di rispondere alla richiesta di aumentato consumo di ossigeno da parte dei tessuti; la conseguente ipossia predispone, di per sé, all'insorgenza di fenomeni aritmici, soprattutto nel corso del trattamento emodialitico [15] ([full text](#))

Ipervolemia e squilibri elettrolitici

L'evento SCD nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico è particolarmente frequente nelle prime ore successive all'inizio della seduta dialitica ed in quelle precedenti l'inizio della successiva. Inoltre, la frequenza di SCD è particolarmente alta nel cosiddetto intervallo "lungo" tra un trattamento dialitico ed il seguente [17] ([full text](#)).

Partendo da queste osservazioni di tipo epidemiologico – statistico, risulta abbastanza facile postulare come, alla base di un evento così eclatante quale la SCD, un ruolo fondamentale sia giocato dalle rapide variazioni intra – extra cellulari di alcuni elettroliti, primi tra tutti potassio e calcio.

L'incidenza di SCD è, al contrario, ridotta in coloro i quali si sottopongono a dialisi notturna ovvero a dialisi a basso flusso ed alta frequenza; quali siano le basi scientifiche di queste evidenze non è, al momento, del tutto chiaro.

Dispersione del QT e ripolarizzazione precoce

Per "dispersione dell'intervallo QT" si intende la differenza esistente tra gli intervalli QT di maggiore durata e quelli di minore durata su un'analisi di 12 tracciati elettrocardiografici completi. Questo parametro è stato proposto come un marker elettrocardiografico, non invasivo, in grado di predire un rischio maggiore di insorgenza di aritmie potenzialmente fatali [18].

I pazienti sottoposti a trattamento emodialitico presentano intervalli QT prolungati e fenomeni di dispersione del QT in percentuale nettamente maggiore rispetto alla popolazione non affetta da nefropatia [19] ([full text](#)).

Pazienti emodializzati con valori di dispersione del QT superiori a 74 ms (millesimi di secondo) presentano un elevato rischio di insorgenza di aritmie ventricolari estremamente pericolose [20].

In tempi relativamente recenti è stato suggerito come la sindrome da QT lungo possa rappresentare uno dei motivi scatenanti il verificarsi di una SCD, grazie all'azione esercitata a livelli dei canali per gli ioni K^+ . Si assiste, infatti, ad una diminuzione del numero dei suddetti canali ed ad una maggiore suscettibilità, di quelli rimasti attivi, all'inibizione funzionale [21] ([full text](#)).

Altri autori, analizzando le diverse composizioni, in termini di concentrazioni di ioni potassio e ioni calcio, dei bagni di dialisi, hanno evidenziato come la combinazione di basse concentrazioni di potassio e di calcio nel dialisato determinino intervalli QT più lunghi durante ed immediatamente dopo la fine della seduta dialitica [22].

Per quanto concerne i fenomeni di ripolarizzazione precoce va detto che solo da pochi anni essa viene considerata come un'alterazione della conduzione dell'impulso elettrico in grado di determinare arresto cardiaco in soggetti in buona salute [23] ([full text](#)).

Per ripolarizzazione precoce si intende la presenza di un sopraslivellamento della giunzione QRS – ST (punto J) in almeno due derivazioni elettrocardiografiche; tale sopraslivellamento deve essere pari almeno ad 1 mm (0.1 mV) rispetto alla linea di base [23] (full text).

Tale fenomeno sembra essere di più frequente riscontro nei pazienti affetti da malattia renale cronica in stadio 3 – 5 rispetto a coloro i quali sono sottoposti a trattamento dialitico ma ancora non è del tutto chiaro se tale alterazione elettrocardiografica possa rappresentare un ulteriore fattore di rischio per l'insorgenza di SCD [23] (full text)

Iperattività del sistema nervoso simpatico

L'iperattività del sistema nervoso simpatico (SNS) rappresenta indubbiamente un fattore di rischio cardiovascolare; il SNS, tramite i recettori β_1 e β_2 , determina un aumento della frequenza cardiaca in grado, a sua volta, di promuovere ipertrofia e fibrosi miocardica, fattori di rischio conclamati per l'insorgenza di una SCD [24].

Se poi si va a considerare la variabilità della frequenza cardiaca (HRV – heart rate variability), questa, indice di disfunzione autonoma, sembra rappresentare, da sola, un fattore di rischio per SCD.

La variabilità della frequenza cardiaca viene definita come “oscillazione dell'intervallo esistente tra cicli cardiaci consecutivi”; una riduzione dell'HRV va interpretata come una riduzione del tono vagale ed iperattività di quello simpatico [25] ed è, questa, una evidenza certificata nei pazienti in trattamento emodialitico [25].

Hayano et al [26] (full text) hanno evidenziato come una riduzione dell'HRV possieda un valore prognostico nei pazienti emodializzati in quanto potrebbe essere collegata ad aumentata incidenza di SCD.

Ruolo del sistema Renina – Angiotensina – Aldosterone (RAAS) e dell'ipertensione arteriosa

Studi sperimentali eseguiti su animali da laboratorio hanno evidenziato l'aumentata incidenza di SCD in concomitanza con l'aumentata espressione di geni per l'angiotensina II [27] (full text).

In pazienti affetti da malattia renale cronica terminale, la presenza di una polimorfismo genico del RAAS sembra essere correlato alla presenza di intervalli QTc prolungati con rischio conseguente di aritmie fatali [28].

L'ipertensione arteriosa stessa è causa di aritmie nei pazienti uremici, soprattutto se associata alla presenza di patologia coronarica e diabete mellito [29].

È stato postulato come la presenza di una condizione di ipertensione arteriosa sia in grado di indurre aritmie determinando un certo grado di stress meccanico sulle pareti ventricolari, soprattutto in presenza di ipertrofia ventricolare e/o fibrosi miocardica [15] (full text)

Iperparatiroidismo secondario

In una condizione quale quella determinata dalla presenza di uno stato di iperparatiroidismo secondario, il danno cardiovascolare principale è rappresentato dall'anomala deposizione di calcio e fosforo nell'interstizio miocardico e sulla parete dei vasi coronarici. È stato anche postulato come la presenza di iperfosforemia sia in grado di agire sui meccanismi di trasporto intracellulari di calcio interferendo con la stabilità elettrica delle membrane cellulari [15] (full text).

Due grandi trials hanno evidenziato come le elevate concentrazioni di fosfato pre – dialisi non solo rappresentino dei potenti predittori di morte per infarto del miocardio, ma più specificamente sembrano essere predittori indipendenti di SCD [30] (full text).

Stato infiammatorio cronico

Nonostante la relativa frequenza di SCD nei pazienti sottoposti a trattamento dialitico, pochi studi si sono concentrati nel valutare l'associazione tra incidenza di SCD e presenza di infiammazione cronica.

In un studio prospettico, condotto da Parekh et al [31], è stato dimostrato come la SCD sia significativamente associata con una condizione di infiammazione – malnutrizione come testimoniato dai bassi livelli sierici di albumina e dalle elevate concentrazioni di proteina C reattiva (PCR) ed interleuchina 6 (IL-6).

La spiegazione fornita dagli autori risiede nel fatto che la presenza di uno stato infiammatorio, favorendo i processi di tipo aterosclerotico, sia in grado di favorire l'insorgenza di SCD.

Allo stesso tempo lo stato infiammatorio potrebbe agire direttamente sul miocardio e sul tessuto di conduzione favorendo l'insorgenza di aritmie potenzialmente fatali.

Ulteriori fattori di rischio per l'insorgenza di SCD

La presenza di anemia secondaria, dislipidemia, iperomocistinemia, disfunzione endoteliale, ridotta tolleranza ai fenomeni ischemici ed alterazioni dell'equilibrio acido – base, rappresentano ulteriori fattori di rischio e possibili meccanismi fisiopatologici in grado di favorire l'insorgenza di SCD nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico [2].

Prevenzione della SCD

La figura 2 riassume schematicamente le strategie che possono essere attuate per prevenire adeguatamente l'insorgenza di SCD nei pazienti sottoposti a trattamento dialitico.

Modificazioni della concentrazione di K^+ nel dialisato

Come descritto nei paragrafi precedenti, i pazienti emodializzati presentano un rischio maggiore di SCD soprattutto nel corso della seduta dialitica.

Tipicamente, nell'emodialisi convenzionale, si utilizzano bagni di dialisi con concentrazioni di K^+ pari a 1.5 – 2 mEq/L; in questo modo grandi quantità di potassio vengono rapidamente mobilizzate dallo spazio extracellulare [32].

La maggior parte di questi ioni potassio sono a partenza cellulare, attraversano le membrane, il compartimento extracellulare (ematico) e la membrana di dialisi prima di raggiungere il dialisato ed essere scambiati con quelli presenti all'interno del medesimo bagno di dialisi. Tale repentina deplezione di potassio può, come è facile immaginare, avere delle conseguenze importanti a livello di elettrofisiologia cardiaca in quanto il gradiente di concentrazione di potassio, attraverso le membrane cellulari, riveste un'importanza cruciale nei processi di ripolarizzazione in quanto è uno dei principali responsabili dei potenziali sia di riposo che d'azione [33] (full text).

I flussi di ioni K^+ durante la seduta emodialitica sono associati ad incremento dell'intervallo QT, così come ai già descritti fenomeni di dispersione del QT [34].

Ciò che ne deriva è una certa eterogeneità nei fenomeni di ripolarizzazione delle cellule miocardiche che predispone all'insorgenza di aritmie “da rientro” ed una conseguente ipokaliemia può scatenare fenomeni di depolarizzazione precoce delle cellule del tessuto di conduzione atrio – ventricolare con il conseguente rischio di sviluppare aritmie.

Floccari et al [35] hanno evidenziato come un incremento dei fenomeni di dispersione del QT durante la prima ora della seduta emodialitica correli inversamente con la rimozione rapida di potassio. Questo fenomeno, evitando rapide modificazioni delle concentrazioni elettrolitiche e la presenza di un bagno di dialisi a concentrazioni di potassio eccessivamente ridotte, può rappresentare una strategia d'intervento atto a ridurre il rischio di arresto cardiaco nei pazienti emodializzati.

Santoro et al [33] (full text) hanno, inoltre, evidenziato come una più lenta ma costante rimozione del potassio in corso di trattamento emodialitico sia in grado di ridurre il rischio di insorgenza di aritmia nei pazienti sottoposti a trattamento sostitutivo della funzione renale.

Impiego di farmaci β - bloccanti

I farmaci di questa classe possono incidere positivamente nella prevenzione della SCD grazie all'effetto esercitato a vari livelli: azione anti - aritmica (in particolare rivolta contro l'insorgenza di fibrillazione atriale), effetto inibitorio sul sistema nervoso simpatico, diminuzione della frequenza di aritmie ventricolari, effetti positivi sulla variabilità della frequenza cardiaca (HRV) ed incremento della sensibilità barocettiva [36] [37].

Molteplici evidenze in letteratura hanno evidenziato come l'impiego di β -bloccanti riduca il rischio di SCD in diversi gruppi di pazienti ad alto rischio quali quelli affetti da ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica cronica, scompenso cardiaco e disfunzione ventricolare sinistra [7].

Un punto fondamentale da tenere a mente è che la classe dei β -bloccanti è quanto mai eterogenea; le due caratteristiche più importanti, ai fini degli effetti cardiovascolari, sono



Figura 2.
Prevenzione della SCD in pazienti sottoposti a trattamento emodialitico cronico

Legenda: HRV (variabilità della frequenza cardiaca), ACEi (ACE inibitori), AT - II antagonisti (antagonisti recettoriali dell'angiotensina II), ICD (dispositivo cardiaco impiantabile)

rappresentate dalla lipofilia e dalla cardioselettività. È stato postulato, ad esempio, che i β -bloccanti idrofilici siano meno efficaci di quelli lipofilici nel prevenire la SCD; a supporto di tale affermazione c'è il forte sospetto che i β -bloccanti lipofilici siano in grado di superare la barriera emato - encefalica e determinare, in maniera indiretta, un aumento del tono vagale, elemento di importanza fondamentale nella prevenzione di aritmie ventricolari e di SCD [38].

Un altro aspetto importante che va preso in esame è il metabolismo delle diverse tipologie di β -bloccanti: se consideriamo i pazienti con malattia renale cronica, il *carvedilolo* è un farmaco da preferire in virtù del suo metabolismo prevalentemente epatico che non ne richiede un aggiustamento posologico persino in stadi avanzati di nefropatia cronica [39]. Il *carvedilolo*, inoltre, presenta caratteristiche tali da conferirgli un'azione di tipo anti - ossidante, protettiva nei confronti del danno ischemico [40].

Va, inoltre, considerato, come, probabilmente, non tutti i β -bloccanti agiscano in maniera univoca se utilizzati nei pazienti sottoposti a trattamento dialitico. Uno studio del 2008 [41] (full text) ha esaminato l'effetto della terapia con β -bloccanti in merito all'aumento del rischio cardiovascolare associato a malattia renale cronica in una coorte di pazienti non sottoposti a trattamento emodialitico ma con diagnosi di cardiopatia ischemica cronica e danno coronarico; gli autori hanno dimostrato che l'impiego di β -bloccanti si associa ad un rischio ridotto di infarto del miocardio e di SCD in pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica indipendentemente dal grado di funzionalità renale, il tutto confrontato con pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica con funzione renale normale e che non assumevano terapia con β -bloccanti.

Uno studio randomizzato controllato (*carvedilolo vs placebo*) è stato eseguito da Cice et al. su 114 pazienti [42] affetti da cardiomiopatia dilatativa; tutti i pazienti erano in terapia con ACE - inibitori ovvero antagonisti recettoriali dell'angiotensina II ed erano in classe NYHA II - III.

Dopo un anno di trattamento con *carvedilolo*, si è assistito ad un miglioramento della funzione ventricolare sinistra (con un guadagno variabile dal 26 al 36% in termini di frazione d'eiezione); trascorsi altri 12 mesi di follow - up, si è assistito ad un 51% di decessi nel gruppo di pazienti trattati con *carvedilolo* rispetto al 73% del gruppo di pazienti trattati con *placebo* con una percentuale significativamente più bassa di decessi per cause cardiovascolari nel gruppo trattato con *carvedilolo* (29% vs 68%).

I risultati ottenuti con l'impiego di farmaci β -bloccanti in pazienti sottoposti a trattamento emodialitico sono indubbiamente incoraggianti ma, nonostante ciò, esiste tuttora una tendenza a non utilizzarli su larga scala nei soggetti affetti da malattia renale cronica.

Ulteriori dati a conforto vengono da un lavoro recente pubblicato da Kalaitzidis et al [43] (full text) il quale trae conclusioni positive dall'impiego di *metoprololo* e *carvedilolo* in pazienti affetti da malattia renale cronica.

ACE - inibitori (ACEi) ed antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (AT-II antagonisti)

Sebbene la letteratura scientifica abbondi di dati relativi all'impiego di ACEi in pazienti con funzione renale normale, sono ancora pochi i dati riguardanti l' impiego di questa classe di farmaci in pazienti sottoposti a trattamento emodialitico cronico i quali, tra l'altro, compongono una popolazione di pazienti sufficientemente eterogenea dal punto di vista del quadro clinico.

Per esempio, in uno studio di popolazione, si è osservato che, contrariamente a quanto avveniva nella popolazione generale, il trattamento con ACEi era in grado di ridurre l' HRV

in pazienti con malattia renale cronica terminale portando gli autori alla conclusione che, prima di parlare di eventuali benefici della terapia con ACEi, sono necessari ulteriori studi clinici [44].

Efrati et al [45] hanno riportato una riduzione della mortalità pari al 52% nei pazienti in terapia con ACEi e sottoposti a trattamento emodialitico cronico pur senza avere un impatto significativo sui valori pressori.

Al contrario, un altro trial prospettico condotto in pazienti emodializzati con l'impiego di fosinopril non ha evidenziato differenze statisticamente significative nel tasso di eventi cardiovascolari maggiori [46].

Anche i dati relativi all'impiego di AT-II antagonisti nei pazienti dializzati per la prevenzione della mortalità cardiovascolare sono piuttosto scarsi.

In letteratura esistono dati provenienti da un trial randomizzato con impiego di candesartan il cui impiego ha evidenziato una riduzione sia di eventi cardiovascolari minori che di aritmie fatali ma l'esiguità del campione analizzato non permette conclusioni definitive [47] ([full text](#))

Non vi è dubbio che, allo scopo di valutare l'impatto delle terapie con ACEi e/o AT-II antagonisti nei pazienti dializzati, si rendano necessari ulteriori studi clinici.

Controllo del metabolismo lipidico: la terapia con statine

La terapia con statine è in grado di ridurre l'incidenza a 5 anni di sindrome coronarica acuta ed ictus agendo sui livelli di LDL – colesterolo [48].

Al momento, riferendoci alla coorte di pazienti in trattamento dialitico, abbiamo a disposizione solo studi prospettici, peraltro limitati.

Nel 2005 sono stati pubblicati i dati dello studio tedesco 4D, il primo trial progettato per valutare l'efficacia del trattamento con *atorvastatina* in oltre 1200 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e sottoposti a trattamento emodialitico. Dai risultati è emerso che, nonostante l'indubbio effetto della terapia sui livelli di LDL – colesterolo, non erano stati evidenziati effetti favorevoli in termini di riduzione di rischio per morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale ed ictus [10] ([full text](#)).

Più recentemente è stata pubblicata una metanalisi la quale ha evidenziato come la terapia con statine, rispetto al placebo, sia in grado di ridurre la concentrazione di LDL – colesterolo ed ottenere una riduzione di circa il 20% della mortalità per cause cardiovascolari e di circa il 22% di eventi cardiovascolari non fatali [48].

Il ruolo della terapia con eritropoietina

È stata dimostrata da anni la stretta correlazione tra presenza di anemia ed ipertrofia ventricolare sinistra la quale, a sua volta, è associata alla ridotta sopravvivenza dei pazienti affetti da malattia renale cronica terminale e ad un rischio maggiore di SCD [49] [50].

Alla luce di questi dati risulterebbe ovvio come un'adeguata terapia con eritropoietina sia in grado di ridurre il grado di ipertrofia ventricolare esercitando effetti favorevoli in termini di outcome cardiovascolare.

In realtà, ciò che non risulta ancora del tutto chiaro è il livello ottimale di emoglobina da ottenere per ottenere tali potenziali benefici.

Sebbene diversi studi clinici abbiano evidenziato che la correzione del quadro anemico sia in grado di apportare evidenti benefici dal punto di vista della performance cardiaca (in termini di guadagno percentuale di frazione d'eiezione e riduzione dei volumi ventricolari

sinistri) [51], non c'è un parere univoco sulla definizione dei rischi e dei benefici ottenibili portando i livelli di emoglobina circolanti superiori ai 12 g/dl [51].

Va, inoltre, tenuto bene a mente che, aumentando i livelli di emoglobina con la terapia a base di eritropoietina, vanno valutate le eventuali problematiche legate all'aumento della pressione arteriosa sistemica ed il rischio di trombosi (anche dell'accesso vascolare per emodialisi), tutti elementi in grado di potenziare il rischio cardiovascolare e che vanno, quindi, messi sul piatto della bilancia rischi/benefici [52].

La sfida che ci attende sarà, al dunque, proprio quella di identificare con maggiore certezza come e quanto modificare il quadro ematologico dei pazienti affetti da malattia renale cronica magari ottenendo anche solo una parziale correzione del grado di anemia [53]

Il trattamento delle aritmie: terapia farmacologica ed elettrostimolazione

Terapia farmacologica

La terapia antiaritmica presenta degli aspetti peculiari nei pazienti affetti da malattia renale cronica ma, sostanzialmente, non differisce in maniera significativa, quantomeno nelle linee guida generali, dalle strategie applicate nella popolazione esente da nefropatia.

Ciò che conta, in primo luogo, è la diagnosi ed il trattamento delle cause e delle patologie in grado di favorirne l'insorgenza; nei pazienti affetti da malattia renale cronica, e più in particolare in quelli sottoposti a trattamento dialitico, è doveroso fare attenzione al controllo del bilancio idro – elettrolitico onde prevenire quanto più possibile stati di iperidratazione e di squilibrio elettrolitico.

La scelta della terapia è limitata, nei pazienti nefropatici, dalle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di molti dei farmaci antiaritmici [54]. I β -bloccanti si fanno preferire non solo per le loro caratteristiche farmacologiche ma, soprattutto, per il fatto di essere scarsamente aritmogeni a loro volta [55]; esistono dati in letteratura che evidenziano come l'impiego di tali farmaci sia associato ad una riduzione del rischio di SCD in pazienti affetti da malattia renale cronica [55].

In un altro trial randomizzato l'impiego di *carvedilolo* ha ridotto del 29.3% la morbilità e la mortalità per tutte le cause cardiovascolari in una coorte di pazienti emodializzati affetti da cardiomiopatia dilatativa [56].

Uno studio retrospettivo di Pun et al effettuato su 43.200 pazienti sottoposti ad emodialisi ha evidenziato come la terapia con β -bloccanti fosse quella prescritta con più frequenza nei pazienti sopravvissuti rispetto a quelli deceduti per SCD [57] ([full text](#)).

L'amiodarone, al momento, sembra configurarsi come uno dei farmaci antiaritmici più efficaci ed utilizzati nel trattamento delle aritmie ventricolari e della fibrillazione atriale ma mancano trial ad hoc nei pazienti affetti da malattia renale cronica.

Impianto di defibrillatori automatici (ICD)

Nonostante tutte le opzioni di scelta farmacologica a disposizione, vi è il pensiero comune che l'impianto di defibrillatori automatici in grado di effettuare la cardioversione elettrica (ICD), utilizzati sia in prevenzione primaria che secondaria, rappresenti il gold standard per la prevenzione della SCD [54].

D'altro canto, sebbene l'impianto di ICD comporti una riduzione del rischio di SCD, non ci sono dati in letteratura riguardanti il loro utilizzo nei pazienti con severa compromissione della funzione renale [58].

L'ICD è un dispositivo che agisce sui sintomi presentati dal paziente e cura tali sintomi ma non influisce sulla possibilità che un evento aritmico si verifichi al contrario di quanto si possa ottenere con una terapia farmacologica ottimale, con la rivascolarizzazione coronarica ovvero con la risincronizzazione cardiaca in corso di scompenso cardiaco [59].

Dati pubblicati in letteratura [59] hanno evidenziato come l'impianto di ICD contribuisca alla riduzione della mortalità totale (in prevenzione primaria e secondaria) e di quella per aritmia in una popolazione di pazienti andati incontro ad infarto del miocardio.

In accordo con tali evidenze sono state definite delle linee guida in merito alle indicazioni per l'impianto di tali dispositivi [60] (full text), i quali dovrebbero essere impiantati, in prevenzione secondaria, nei pazienti sopravvissuti ad aritmie ventricolari potenzialmente fatali che durino più di 48 ore dopo un episodio di infarto miocardico acuto. Infatti, nelle prime 24 - 48 ore dall'esordio della sintomatologia acuta, il riscontro di aritmie ventricolari è sinonimo di equivalente ischemico ed il trattamento, di conseguenza, va indirizzato nell'ottica della rivascolarizzazione coronarica.

In prevenzione primaria, l'impianto di SCD deve essere effettuato entro 40 giorni da un episodio di infarto del miocardio in pazienti con frazione d'eiezione (EF) del 30 - 40%, II° - III° classe NYHA che assumono terapia farmacologica ottimale e che si preveda possano sopravvivere in buone condizioni di compenso emodinamico per almeno un anno.

Da un'accurata analisi delle linee guida appena enunciate si evince che esiste una cosiddetta "finestra grigia" compresa tra le 48 ore ed i 40 giorni successivi ad un episodio acuto di infarto miocardico ed è risaputo come il rischio di SCD è piuttosto elevato in quest'arco temporale [60] (full text).

Nello studio VALLIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) si è evidenziato come, sebbene l'impianto di ICD avesse ridotto il numero di decessi per cause aritmiche, i pazienti portatori di ICD morivano più frequentemente per cause non legate ad aritmia [61] (full text).

Andando a considerare più da vicino la popolazione di pazienti affetti da malattia renale cronica, uno studio di Dasgupta et al [62] condotto su 41 pazienti affetti da malattia renale cronica terminale e 123 soggetti di controllo, ha evidenziato elevate percentuali di complicanze legate a dispositivi automatici (pacemakers ed ICD) nel gruppo di pazienti nefropatici.

Anche l'esperienza di Korantzopoulos et al [63] (full text) ha confermato come i pazienti nefropatici (e, più in particolare, coloro i quali erano sottoposti a trattamento emodialitico) fossero meno responsivi all'impianto di ICD.

A fare da contraltare a questi dati tutt'altro che positivi, vi sono quelli di Herzog et al [64] i quali hanno evidenziato come l'impianto di ICD nei pazienti dializzati sopravvissuti ad arresto cardiaco sia associato a tassi migliori di sopravvivenza.

Ciò che va tenuto sicuramente in conto nel prendere la decisione di impiantare un ICD in prevenzione primaria di SCD nei pazienti con malattia renale cronica, è rappresentato dall'età del paziente e dallo stadio di malattia renale cronica [65] in quanto, stando a quanto presente in letteratura [66], l'impianto di ICD sembra essere associato a riduzione della mortalità per complicanze aritmiche nei pazienti con stadio 1 e 2 di malattia renale cronica (in accordo alla stadiazione K/DOQI), mentre gli effetti sono scarsi o nulli negli stadi di malattia più avanzati.

Inoltre, i benefici dell'impianto di ICD sembrano più evidenti quando l'età dei pazienti risulta essere inferiore agli 80 anni; l'impianto di ICD sembra preferibile in pazienti di età inferiore a 80 anni con valori di GFR compresi tra 30 e 59 ml/min/1.73 m² ovvero di età inferiore a 75 anni con GFR compreso tra 15 e 29 ml/min/1.73 m², ovvero ancora in pazienti di età inferiore a 70 anni e GFR inferiore a 15 ml/min/1.73 m² [66].

Al momento attuale ciò che si rende assolutamente necessario è la progettazione di uno studio prospettico sull'impiego e l'efficacia dell'impianto di ICD in paziente affetti da malattia renale cronica in virtù della maggiore incidenza di SCD in questa popolazione di pazienti.

Nella Figura 3 viene riportato uno schema riassuntivo dei principali studi clinici condotti con farmaci ovvero con dispositivi impiantabili nei pazienti affetti da malattia renale cronica

Il ruolo dell'elettrostimolazione

Le bradiaritmie di natura patologica (con frequenza cardiaca inferiore a 50 bpm), in genere dovute a disfunzione del nodo del seno ovvero a disturbi di conduzione atrio - ventricolare, sono responsabili di circa il 15 - 20% delle SCD [60] (full text); inoltre, l'impianto di elettrostimolatori a 1 - 2 elettrodi, così come quello di pacemakers, diventa estremamente importante nella prevenzione della SCD.

La malattia del nodo del seno (nota anche come SSS: sick sinus syndrome) comprende diverse varianti cliniche (bradicardia sinusale, inibizione del nodo del seno, sindrome bradi-

FARMACO/ DISPOSITIVO	POPOLAZIONE	TIPO DI STUDIO	N° PAZIENTI	RISULTATI
Beta Bloccanti (54)	CKD ed LVH GFR < 75 ml/min	Analisi post- hoc	1232	Rischio ridotto di morte per aritmia in pazienti con HF e CKD Stadio 1-2
Beta Bloccanti (55)	Pazienti HD con pregresso arresto cardiaco	Studio di coorte caso - controllo	729	Riduzione del tasso di mortalità a 24 ore dall'arresto cardiaco
Carvedilolo (56)	Pazienti HD con cardiomiopatia dilatativa	Prospettico, randomizzato vs placebo	114	Riduzione della mortalità e della morbidità CV
ICD (62)	Pazienti CKD Stadio 5 vs controlli con ICD o PM	Osservazionale	41 CKD 123 Controlli	Pazienti CKD più predisposti a tachiaritmie ventricolari
ICD (64)	Pazienti CKD con impianto di ICD	Prospettico	230	CKD predittiva di shock da ICD
ICD (65)	Pazienti CKD con impianto di ICD	Retrospettivo	35	CKD riduce la sopravvivenza
ICD (66)	Pazienti CKD Stadio 3- 5	Meta - analisi	3010	CKD associata con aumento della mortalità nei pazienti con ICD

Figura 3.
Il ruolo di farmaci e/o dispositivi impiantabili nella prevenzione e trattamento della SCD nei pazienti con malattia renale cronica: riassunto schematico dei principali studi clinici

Legenda: CKD (malattia renale cronica), LVH (ipertrofia ventricolare sinistra), GFR (glomerular filtration rate), ICD (dispositivo cardiaco impiantabile), HD (emodialisi), HF (scompenso cardiaco)

cardia – tachicardia) e viene per lo più diagnosticata in pazienti anziani al punto tale da giustificare l'impianto di pacemaker permanente in questo gruppo di pazienti [67].

La malattia è caratterizzata, dal punto di vista fisiopatologico, dalla degenerazione del nodo del seno con riduzione marcata della densità cellulare ed evoluzione in senso fibrotico; clinicamente i pazienti presentano una ridotta tolleranza allo sforzo e disturbi cognitivi legati alla bradicardia ed al conseguente ridotto apporto ematico a livello de sistema nervoso centrale.

Al fine di determinare le indicazioni all'impianto di pacemaker va effettuata una corretta diagnosi differenziale per l'eventuale presenza di patologia cerebrovascolare [67].

La presenza di una condizione di malattia renale cronica, come spesso accade nella popolazione di pazienti over 70, non controindica l'impianto di pacemaker di tipo bicamerale con minimizzazione della stimolazione ventricolare destra.

Impianto di dispositivi di risincronizzazione cardiaca

La terapia di risincronizzazione cardiaca (CRT) con, ovvero senza, impianto di ICD, viene impiegata nel trattamento dello scompenso cardiaco associato a disturbi di conduzione (inter – ed intraventricolari) in grado di comportare una significativa de desincronizzazione delle camere cardiache [68]. L'impiego di CRT è complementare alla terapia farmacologica e non alternativo.

Lo studio COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure) ha evidenziato come l'applicazione della CRT abbia ridotto sensibilmente il rischio di SCD.

I dispositivi per CRT, alla luce delle linee guida, andrebbero impiantati nelle seguenti popolazioni di pazienti:

1. Pazienti con scompenso cardiaco (Classe III - IV NYHA), EF < 35%, QRS > 120 ms, ritmo sinusale e terapia farmacologica consolidata;
2. Pazienti con scompenso cardiaco (Classe II NYHA), EF < 35%, QRS > 150 ms, ritmo sinusale e terapia farmacologica consolidata

Allo stato attuale non vi sono dati a riguardo dell'applicazione delle terapie di risincronizzazione in pazienti affetti da malattia renale cronica ma sembra altamente probabile che tale tipo di approccio terapeutico possa avere la sua utilità anche in pazienti nefropatici con scompenso cardiaco e segni evidenti di asincronia contrattile [68].

Modificazioni della prescrizione dialitica (EHJ)

Come più volte discusso in precedenza, la stessa terapia dialitica rappresenta, probabilmente, un fattore di rischio per l'insorgenza di SCD.

Tale evidenza è supportata anche dall'osservazione secondo la quale l'incidenza di SCD diminuisce drasticamente dopo il trapianto renale [6].

Alla luce di queste considerazioni preliminari può essere utile prendere in considerazione eventuali modificazioni della prescrizione dialitica a partire dalle modificazioni della dose dialitica per poi passare ad analizzare gli eventuali benefici derivanti dall'impiego di tecniche dialitiche alternative alla bicarbonato dialisi standard per poi esaminare l'eventuale incremento della frequenza dialitica.

Modificazioni della dose dialitica

Diversi studi di tipo osservazionale hanno evidenziato significative riduzioni del tasso di mortalità in pazienti trattati con dosi dialitiche più elevate rispetto a coloro i quali venivano trattati con dosi standard [69]. Lo studio HEMO [70] ([full text](#)) ha arruolato 1846 pazienti randomizzati a ricevere dosi dialitiche standard (Kt/V di 1.05) con filtri di dialisi a basso flusso ovvero dosi dialitiche elevate (Kt/V di 1.45) con filtri di dialisi ad elevato flusso.

Dall'analisi dei tassi di mortalità cardiovascolare e di mortalità per tutte le cause non sono state osservate differenze significative nei due gruppi di pazienti.

Impiego di tecniche dialitiche ad alta efficienza

I trattamenti dialitici basati sull'emodiafiltrazione (e relative varianti) e su dializzatori ad alto flusso non solo consentono la rimozione delle piccole molecole (peso molecolare inferiore a 5 kDa), ma anche delle medio - molecole (peso molecolare compreso tra 5 e 50 kDa) quali quelle rappresentate dai markers infiammatori, dal fattore D del complemento e da altre molecole in grado di determinare un danno cardiovascolare [71].

Lo studio HEMO (70) ha evidenziato che nel gruppo di pazienti trattato con membrane dialitiche ad alto flusso si è assistito ad una riduzione pari all'8% della mortalità per tutte le cause (assenza di significatività statistica) e del 20 % di mortalità per cause cardiache (assenza di significatività statistica).

Incremento della frequenza del trattamento dialitico

Sebbene già agli albori degli '70 fosse documentato come la dialisi giornaliera comportasse un miglioramento significativo di diversi parametri biochimici e clinici in gruppi selezionati di pazienti [72], attualmente la stragrande maggioranza dei pazienti si sottopone a tre sedute settimanali di emodialisi.

Allo scopo di aumentare la frequenza dialitica e migliorare gli outcomes, sono stati proposti due schemi alternativi di trattamento: la dialisi notturna frequente (**frequent nocturnal HD**) e la dialisi giornaliera con tempi di dialisi ridotti (**short daily HD**).

Un trial abbastanza recente ha confrontato gli effetti sulla massa ventricolare sinistra della nocturnal HD vs dialisi convenzionale; i risultati sono stati incoraggianti in quanto, nel gruppo di pazienti trattati con nocturnal HD si è visto un decremento della massa ventricolare sinistra al contrario di quanto osservato nel gruppo di pazienti trattato con dialisi convenzionale nei quali si è osservato un peggioramento del quadro di ipertrofia ventricolare sinistra (differenza statisticamente significativa) [73].

Risultati altrettanto incoraggianti si sono ottenuti con programmi di short daily HD; in uno studio condotto su pazienti trattati con tale schema dialitico (5.8 ± 0.5 sedute/settimana, durata di 136 ± 35 minuti/seduta) si è ottenuto un consistente guadagno in termini di sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con schema convenzionale (3 sedute/settimana con durata di 240 minuti/seduta).

Conclusioni

L'incidenza di SCD rappresenta, indubbiamente, una delle complicanze più temibili nei pazienti affetti da malattia renale cronica, particolarmente in coloro i quali sono sottoposti a trattamento dialitico. Come analizzato, i fattori di rischio sono molteplici e vanno attentamente indagati e, laddove possibile, corretti.

Ciò che resta da fare, nei prossimi anni, è cercare di approntare un maggior numero di trials clinici mirati atti a definire in maniera più univoca delle linee guida di trattamento farma-

cologico e razionalizzare l'impiego di dispositivi medici, largamente utilizzati in ambito cardiologico, anche nella popolazione di pazienti nefropatici.

Si tratta di una sfida ambiziosa che il nefrologo ha l'obbligo di raccogliere anche e soprattutto in stretta correlazione con i colleghi cardiologi.

Bibliografia

- [1] Ranpuria R, Hall M, Chan CT et al. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Feb;23(2):444-9 (full text)
- [2] Herzog CA, Mangrum JM, Passman R et al. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Seminars in dialysis* 2008 Jul-Aug;21(4):300-7
- [3] U.S. Renal Data System 2007
- [4] Ansell D, Feehally J, Feest TG, Tomson C. UK Renal Registry Report 2007
- [5] Oppe M, Treur MJ, Barendregt W. Statistisch Verslag 2007 (PDF)
- [6] Ritz E, Strumpf C, Katz F et al. Hypertension and cardiovascular risk factors in hemodialyzed diabetic patients. *Hypertension* 1985 Nov-Dec;7(6 Pt 2):1118-24
- [7] Furgeson SB, Chonchol M Beta-blockade in chronic dialysis patients. *Seminars in dialysis* 2008 Jan-Feb;21(1):43-8
- [8] Karnik JA, Young BS, Lew NL et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney international* 2001 Jul;60(1):350-7 (full text)
- [9] Moss AH, Holley JL, Upton MB et al. Outcomes of cardiopulmonary resuscitation in dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1992 Dec;3(6):1238-43 (full text)
- [10] Wanner C, Krane V, März W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2005 Jul 21;353(3):238-48 (full text)
- [11] Remppis A, Ritz E Cardiac problems in the dialysis patient: beyond coronary disease. *Seminars in dialysis* 2008 Jul-Aug;21(4):319-25
- [12] Saragoça MA, Canziani ME, Cassiolato JL et al. Left ventricular hypertrophy as a risk factor for arrhythmias in hemodialysis patients. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1991;17 Suppl 2:S136-8
- [13] Redaelli B, Cavalli A, Latini R. Multicentre cross - sectional study of ventricular arrhythmias in chronically hemodialyzed patients. *Lancet* 1988; II: 305 - 309
- [14] Tamura K, Tsuji H, Nishiue T et al. Determinants of ventricular arrhythmias in hemodialysis patients. Evaluation of the effect of arrhythmogenic substrate and autonomic imbalance. *American journal of nephrology* 1998;18(4):280-4
- [15] Ritz E, Wanner C The challenge of sudden death in dialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 May;3(3):920-9 (full text)
- [16] Chen PS, Chou CC, Tan AJ, Zhou S, Fishbein MC, Hwang C, Lin SF. The mechanism of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(suppl 3):S2-S7
- [17] Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG et al. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney international* 1999 Apr;55(4):1553-9 (full text)
- [18] Wu VC, Lin LY, Wu KD et al. QT interval dispersion in dialysis patients. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2005 Apr;10(2):109-12
- [19] Lorincz I, Mátyus J, Zilahi Z et al. QT dispersion in patients with end-stage renal failure and during hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1999 Jun;10(6):1297-302 (full text)
- [20] Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J et al. Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 Apr;39(4):834-42
- [21] Gussak I, Gussak HM Sudden cardiac death in nephrology: focus on acquired long QT syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 Jan;22(1):12-4 (full text)
- [22] Miller RF, Haley MW, Littmann L et al. Long QT syndrome: first and fatal events provoked by hemodialysis. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2003 Jan;26(1 Pt 1):103-4
- [23] Tikkanen JT, Wichmann V, Junttila MJ et al. Association of early repolarization and sudden cardiac death during an acute coronary event. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 2012 Aug 1;5(4):714-8 (full text)
- [24] Packer M Current role of beta-adrenergic blockers in the management of chronic heart failure. *The American journal of medicine* 2001 May 7;110 Suppl 7A:81S-94S
- [25] Johansson M, Gao SA, Friberg P et al. Baroreflex effectiveness index and baroreflex sensitivity predict all-cause mortality and sudden death in hypertensive patients with chronic renal failure. *Journal of hypertension* 2007 Jan;25(1):163-8
- [26] Hayano J, Takahashi H, Toriyama T et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1999 Jun;14(6):1480-8 (full text)

- [27] Fischer R, Dechend R, Gapelyuk A et al. Angiotensin II-induced sudden arrhythmic death and electrical remodeling. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 2007 Aug;293(2):H1242-53 (full text)
- [28] Raizada V, Skipper B, Luo W et al. Renin-angiotensin polymorphisms and QTc interval prolongation in end-stage renal disease. *Kidney international* 2005 Sep;68(3):1186-9
- [29] Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N et al. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *American heart journal* 1996 Jun;131(6):1137-44
- [30] Ganesh SK, Stack AG, Levin NW et al. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2001 Oct;12(10):2131-8 (full text)
- [31] Parekh RS, Plantinga LC, Kao WH et al. The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney international* 2008 Nov;74(10):1335-42
- [32] Sherman RA, Hwang ER, Bernholz AS et al. Variability in potassium removal by hemodialysis. *American journal of nephrology* 1986;6(4):284-8
- [33] Santoro A, Mancini E, London G et al. Patients with complex arrhythmias during and after haemodialysis suffer from different regimens of potassium removal. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Apr;23(4):1415-21 (full text)
- [34] Cupisti A, Galetta F, Caprioli R et al. Potassium removal increases the QTc interval dispersion during hemodialysis. *Nephron* 1999 Jun;82(2):122-6
- [35] Floccari F, Aloisi E, Nostro L et al. QTc interval and QTc dispersion during haemodiafiltration. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2004 Dec;9(6):335-40
- [36] Piccirillo G, Luparini RL, Celli V et al. Effects of carvedilol on heart rate and blood pressure variability in subjects with chronic heart failure. *The American journal of cardiology* 2000 Dec 15;86(12):1392-5, A6
- [37] Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD et al. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2000 Nov 1;36(5):1612-8
- [38] Hjalmarson A Cardioprotection with beta-adrenoceptor blockers. Does lipophilicity matter? *Basic research in cardiology* 2000;95 Suppl 1:141-5
- [39] Gehr TW, Tenero DM, Boyle DA et al. The pharmacokinetics of carvedilol and its metabolites after single and multiple dose oral administration in patients with hypertension and renal insufficiency. *European journal of clinical pharmacology* 1999 Jun;55(4):269-77
- [40] Feuerstein GZ, Hamburger SA, Smith EF 3rd et al. Myocardial protection with carvedilol. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1992;19 Suppl 1:S138-41
- [41] Chonchol M, Benderly M, Goldbourt U et al. Beta-blockers for coronary heart disease in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Jul;23(7):2274-9 (full text)
- [42] Cice G, Ferrara L, Di Benedetto A et al. Dilated cardiomyopathy in dialysis patients--beneficial effects of carvedilol: a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2001 Feb;37(2):407-11
- [43] Kalaitzidis R, Bakris G Should nephrologists use beta-blockers? A perspective. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Mar;24(3):701-2 (full text)
- [44] Ondocin PT, Narsipur SS Influence of angiotensin converting enzyme inhibitor treatment on cardiac autonomic modulation in patients receiving haemodialysis. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2006 Dec;11(6):497-501
- [45] Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V et al. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 Nov;40(5):1023-9
- [46] Zannad F, Kessler M, Leht P et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney international* 2006 Oct;70(7):1318-24
- [47] Takahashi A, Takase H, Toriyama T et al. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis--a randomized study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 Sep;21(9):2507-12 (full text)
- [48] Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005 Oct 8;366(9493):1267-78
- [49] Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney international* 1996 May;49(5):1379-85
- [50] Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS et al. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney international* 1989 Aug;36(2):286-90
- [51] Frank H, Heusser K, Höffken B et al. Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients. *Kidney international* 2004 Aug;66(2):832-40
- [52] Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC et al. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006 Oct 18;(4):CD003967
- [53] KDOQI KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 Feb;49(2 Suppl 2):S12-154
- [54] Herzog CA, Asinger RW, Berger AK et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international* 2011 Sep;80(6):572-86
- [55] Chonchol M, Goldenberg I, Moss AJ et al. Risk factors for sudden cardiac death in patients with chronic renal insufficiency and left ventricular dysfunction. *American journal of nephrology* 2007;27(1):7-14
- [56] Cice G, Ferrara L, D'Andrea A et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a

prospective, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2003 May 7;41(9):1438-44

[57] Pun PH, Lehigh RW, Smith SR et al. Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2007 May;2(3):491-500 (full text)

[58] Freedman BI, Dubose TD Jr Chronic kidney disease: cause and consequence of cardiovascular disease. *Archives of internal medicine* 2007 Jun 11;167(11):1113-5

[59] Gandhi K, Aronow WS, Desai H et al. Incidence of appropriate cardioverter-defibrillator shocks and mortality in patients with implantable cardioverter-defibrillators with ischemic cardiomyopathy versus nonischemic cardiomyopathy at 33-month follow-up. *Archives of medical science : AMS* 2010 Dec;6(6):900-3

[60] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006 Sep 5;114(10):e385-484 (full text)

[61] Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *The New England journal of medicine* 2005 Jun 23;352(25):2581-8 (full text)

[62] Dasgupta A, Montalvo J, Medendorp S et al. Increased complication rates of cardiac rhythm management devices in ESRD patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 May;49(5):656-63

[63] Korantzopoulos P, Liu T, Li L et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2009 Nov;11(11):1469-75 (full text)

[64] Herzog CA, Li S, Weinhandl ED et al. Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable

cardioverter defibrillators. *Kidney international* 2005 Aug;68(2):818-25

[65] Amin MS, Fox AD, Kalahasty G et al. Benefit of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in the setting of chronic kidney disease: a decision model analysis. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2008 Dec;19(12):1275-80

[66] Cuculich PS, Sánchez JM, Kerzner R et al. Poor prognosis for patients with chronic kidney disease despite ICD therapy for the primary prevention of sudden death. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2007 Feb;30(2):207-13

[67] Nikolić G Sudden bradycardia. *Heart & lung : the journal of critical care* 2011 Mar-Apr;40(2):177-9

[68] Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European heart journal* 2013 Aug;34(29):2281-329

[69] Held PJ, Port FK, Wolfe RA et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney international* 1996 Aug;50(2):550-6

[70] Rocco MV, Cheung AK, Greene T et al. The HEMO Study: applicability and generalizability. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Feb;20(2):278-84 (full text)

[71] Vanholder R, De Smet R, Glorieux G et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney international* 2003 May;63(5):1934-43

[72] DePalma JR, Pecker EA, Maxwell MH et al. A new automatic coil dialyzer system for 'daily' dialysis. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2004 Jan 1;8(1):19-23

[73] Culeton BF, Walsh M, Klarenbach SW et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007 Sep 19;298(11):1291-9