



## Questioni di Cuore - Appunti di Cardionefrologia

# Prevenire la morte improvvisa nel paziente uremico: mission impossible per cardionefrologi?

F. Floccari<sup>1</sup>, L. Di Lullo<sup>2</sup>, R. Rivera<sup>3</sup>, M. Malaguti<sup>1</sup>, A. Granata<sup>4</sup>, M. Timio<sup>5</sup><sup>1</sup> UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Paolo, Civitavecchia<sup>2</sup> UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Evangelista, Tivoli<sup>3</sup> UOC di Nefrologia, Ospedale San Gerardo, Monza<sup>4</sup> UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni di Dio, Agrigento<sup>5</sup> Dipartimento di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Battista, Foligno

Fulvio Floccari

## Introduzione

Tra i pazienti in emodialisi la mortalità per arresto cardiaco supera di gran lunga il dato combinato di mortalità per sepsi, infezioni dell'apparato respiratorio, stroke e neoplasie (1, 2). Tra le cause dirette del decesso, l'arresto cardiaco è quella più frequentemente riportata nello United States

Renal Data System (USRDS), insieme alla generica voce "aritmia", tanto che entrambe le voci coprono il 61% di tutte le "morti cardiache" riportate tra i pazienti emodializzati (3). Fatte salve le ovvie considerazioni sulla ingloriosa, quanto diffusa, abitudine di attribuire i decessi non altrimenti spiegabili ad arresti cardiaci, rimane solida l'evidenza scientifica che la "morte improvvisa" sia responsabile della maggioranza dei decessi tra i pazienti dializzati, ed in specie tra quelli diabetici (4, 5).

Oltre ad essere ovviamente e frequentemente causa di decesso immediato, l'arresto cardiaco nel paziente in emodialisi correla, anche in caso di rianimazione cardiopolmonare perfettamente riuscita, con una mortalità a 48 ore del 60%, che sale al 92% nel contesto del ricovero ed al 97% entro sei mesi dall'evento (6-8).

## La morte improvvisa: un tentativo di definizione

Non è semplice individuare in letteratura una definizione condivisa di morte improvvisa.

Universalmente si utilizza tale termine per indicare l'exitus naturale ed inatteso, insorto entro un'ora dalla comparsa dei sintomi, in un paziente la cui condizione clinica non lasciava ragionevolmente supporre l'imminenza del decesso. Una definizione alternativa è quella di morte naturale inaspettata dovuta ad etiologia cardiaca preceduta da improvvisa perdita di coscienza (9).

Altri Autori hanno scelto la definizione di morte naturale inaspettata, occorsa entro 24 ore dall'insorgenza di nuovi o più gravi sintomi o durante il sonno o insorta fuori dal periodo di osservazione del paziente (10).

## I fattori di rischio

La cardiomiopatia uremica e la malattia coronarica giocano certamente un ruolo primario nella genesi della morte improvvisa del paziente in dialisi. Anche dopo il ricorso a rivascolarizzazione percutanea o chirurgica, il rischio di morte improvvisa rimane però straordinariamente elevato tra i pazienti in emodialisi (6).

Lo studio 4D ha dimostrato la scarsa efficacia della terapia con statine (11) nel ridurre l'end point composito di mortalità cardiovascolare, stroke, infarto del miocardio non fatale tra i pazienti uremici. Tale dato è certamente da correlare con l'elevata incidenza di morti improvvise e aritmie tra questi pazienti (12)\*.

\*Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jun 25;377(9784):2181-92.

L'ipertrofia ventricolare sinistra è pressoché invariabilmente presente tra i pazienti emodializzati, anche in assenza di stimoli emodinamici evidenti (aumento del pre-carico e del post-carico), probabilmente a causa di un inappropriato processo di rimodellamento cardiaco (13). È ben dimostrato come l'ipertrofia ventricolare sinistra sia un potente predittore di mortalità e rischio di aritmie severe tra i pazienti in emodialisi (14). La disfunzione sistolica sinistra, estremamente frequente tra questi pazienti, non solo influenza la prognosi in termini peggiorativi, ma è un determinante indipendente del rischio di sviluppare aritmie (15) tra i pazienti in trattamento dialitico. Ben il 17% dei pazienti in dialisi sembra mostrare aritmie ventricolari nella classe 4° di Lown tipo A (ossia extrasistoli ventricolari in coppia) e B (presenza di salve di almeno tre extrasistoli ventricolari), caratteristiche del paziente ad elevato rischio aritmogeno.

La fibrosi interstiziale del miocardio causa l'innalzamento della resistenza elettrica, con un ritardo locale nella conduzione del potenziale d'azione e la conseguente tendenza a sviluppare problematiche da rientro ventricolare ed aritmie atriali (16).

L'alterazione peculiare della cardiopatia uremica è poi la rarefazione della rete capillare miocardica, risultato della inadeguata crescita capillare in risposta all'ipertrofia ventricolare (17). La conseguente impossibilità a compensare un eventuale aumento nel fabbisogno di ossigeno può risultare in una condizione di ipossia relativa, ulteriore fattore predisponente all'aritmia (12).

L'ipertensione arteriosa e l'iperattivazione del sistema Renina Angiotensina giocherebbero un ruolo fondamentale nell'indurre lo scompaginamento di tale delicato equilibrio geometrico, inducendo fibrosi ed ipertrofia, oltre al sovraccarico ventricolare sinistro.

Il rapido shift di liquidi ed elettroliti, caratteristico di una comune seduta di emodialisi, è un ulteriore elemento aritmogeno. Esso può sovrapporsi alle variazioni della geometria tridimensionale degli atri cardiaci, soggetti a bruschi mutamenti in conseguenza di altrettanto repentini cambiamenti nella volemia. La combinazione di questi due elementi potrebbe già da sola spiegare l'elevata incidenza di morte improvvisa tra i pazienti in emodialisi a seguito del periodo intradialitico lungo. Tale frangente infatti associa frequentemente il massimo gradiente tra valori di calcio e potassio tra siero e bagno di dialisi, al massimo incremento ponderale, associato ad un conseguente stretching delle pareti atriali, ai massimi valori pressori. Lo studio dell'intervallo QTc ha dimostrato come l'utilizzo di bagni dialisi ad elevato contenuto di potassio (o ancora meglio con la possibilità di effettuare un profiling di tale elettrolita) ed a basso contenuto di calcio rappresenti un utile strumento di riduzione del

rischio aritmogeno nel paziente in emodialisi (20, 21).

L'iperfosfatemia disturba l'handling intracellulare del calcio, andando ad interferire con la stabilità di membrana (12). La precipitazione di fosfati di calcio compromette inoltre la capacità di conduzione e la formazione dei potenziali tardivi.

La morte improvvisa è inoltre correlata allo stato infiammatorio e nutritivo, in maniera indipendente da tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolari tradizionali.

Altri fattori certamente connessi al rischio aritmogeno sono poi l'anemia, la dislipidemia, l'iperomocisteinemia, la disfunzione endoteliale, la ridotta riserva di perfusione, la ridotta tolleranza all'ischemia e la presenza di disturbi acido-base (20).

In ultimo, l'USRDS dimostra come anche l'anzianità dialitica rappresenti un importante fattore di rischio. Tra i pazienti incidenti, sopravvissuti al primo anno di trattamento, il tasso di arresti cardiaci era di 93 eventi/1000 pazienti/anno, passando a 164 eventi/1000 pazienti/anno al quinto anno di trattamento (18-24), sino a 286 eventi/1000 pazienti/anno dei pazienti oltre il quinto anno di trattamento.

## Come prevenire gli eventi?

Il nefrologo è storicamente abituato a fronteggiare l'iperkalemia del nefropatico massimizzando gli scambi diffusivi in dialisi, riducendo la concentrazione di K nel dialisato sino a 0 mEq/L. Questo atteggiamento aumenta certamente la quantità di potassio rimosso con la seduta, generando però una riduzione molto rapida della kalemia, con un netto incremento del rischio di tachiaritmie (20).

Gran parte del potassio origina infatti dallo spazio intracellulare e raggiunge il sangue e quindi il dialisato attraversando le membrane cellulari. La deplezione intracellulare rapida di potassio turba la sincronia di ripolarizzazione, comportando la tendenza a generare aritmie da rientro (21-28). Karnik et al (7) hanno osservato come gli arresti cardiaci intradialitici erano estremamente più frequenti tra i pazienti trattati con dialisati a bassa concentrazione di K. I flussi intradialitici di potassio sono stati associati ad un incremento dell'intervallo QT e della dispersione di tale valore nel tempo (QTd) (24-28).

D'altra parte, l'utilizzo di concentrati ad alto tenore di potassio può comportare il rischio di una rimozione non efficiente di tale elettrolita, con il rischio di generare una iperkalemia.

Ottimizzare la composizione elettrolitica del dialisato è pertanto una strategia di grande utilità nella riduzione del rischio aritmogeno nel paziente in emodialisi. L'uti-



lizzo del supporto combinato di prescrizioni dietetiche e resine a scambio ionico può certamente agevolare il difficile compito del nefrologo che prescrive il concentrato (21-28).

È oramai disponibile per l'utilizzo clinico diffuso una metodica convettiva (AFBk, Gambro-Hospal, Medolla, MO) che consente il profiling delle concentrazioni di K nel dialisato. In altri termini tale metodica consente una perdita di potassio più graduale, iniziando la seduta con un dialisato ad alta concentrazione di potassio e riducendo progressivamente tale concentrazione con lo scorrere del tempo. L'utilizzo sistematico di tale metodica ha dimostrato di ridurre l'incidenza intradialitica di aritmie e di ridurre la dispersione del QTc (21, 28).

L'utilizzo di bloccanti Beta-Adrenergici garantisce una azione diretta di inibizione del sistema nervoso simpatico, garantendo pertanto una riduzione delle resistenze periferiche e del fabbisogno di ossigeno, la riduzione della frequenza delle aritmie ventricolari, una aumentata sensibilità baro-recettoriale (29-32). Molteplici trials dimostrano la riduzione del rischio di morte improvvisa in popolazioni ad alto rischio, affette da ipertensione, infarto del miocardio, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco e disfunzione ventricolare sinistra (6).

L'importanza dell'iperattivazione beta-adrenergica in presenza di danno renale è stata dimostrata in diversi modelli animali (33,34), così come la normalizzazione di tale attività dopo trapianto renale e rimozione dei reni nativi in ratti anurici (35). La progressiva riduzione della sintesi dell'enzima renalasi, prodotto dal rene e responsabile del catabolismo delle catecolamine, potrebbe rappresentare un affascinante meccanismo fisiopatologico, capace di spiegare la tendenza all'ipertensione, allo scompenso ed alle aritmie da parte dei soggetti nefropatici (36). Al ridursi della funzione renale, la produzione di renalasi si ridurrebbe, risultando in un incremento dell'emivita e delle concentrazioni di catecolamine e conseguentemente anche dell'attività simpatica (36).

I bloccanti beta-adrenergici possono essere classificati per cardioselettività, lipofilia e metabolismo. Le molecole maggiormente lipofile, come il carvedilolo, hanno maggior capacità di attraversare la barriera emato-encefalica e ridurre il tono vagale, di grande importanza nel ridurre il rischio di aritmie ventricolari e di morte improvvisa (37). La lipofilia comporta inoltre un metabolismo prevalentemente epatico, tale da non richiedere aggiustamenti posologici nella prescrizione di tali farmaci a pazienti severamente nefropatici (38-40). Il carvedilolo esercita inoltre una spiccata azione antiossidante, importante nella riduzione del danno da ischemia-riperfusion e indipendente dalla azione recettoriale adrenergica (41-42).

A fronte di una considerevole mole di trials clinici randomizzati condotti sulla popolazione di pazienti affetti da scompenso cardiaco, è sorprendente notare come ben pochi studi abbiano indagato l'effetto dei beta-bloccanti su pazienti affetti da nefropatia severa.

Uno studio condotto su pazienti affetti da insufficienza renale cronica in stadio IV e V NKF non in dialisi e da coronaropatia nota, ha dimostrato che l'utilizzo sistematico di beta-bloccanti riduce il rischio di infarto del miocardio e morte cardiaca improvvisa (42). Pun et al. (43) hanno dimostrato come l'assunzione di beta-bloccanti aumenti la sopravvivenza dopo arresto cardiaco in tali pazienti. Cice et al. (44, 45) hanno osservato, in pazienti in dialisi affetti da cardiomiopatia dilatativa, che il carvedilolo migliora la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e riduce la mortalità, mentre la riduzione del rischio di morte improvvisa (2 soli pazienti nel gruppo carvedilolo, contro i 6 del gruppo placebo) non ha raggiunto la significatività statistica in tale studio (probabilmente a causa delle ridotte dimensioni numeriche dello stesso). Nonostante le oramai solide evidenze scientifiche, la comunità nefrologica mostra ancora oggi scarsa tendenza a prescrivere beta-bloccanti ai propri pazienti, riservando spesso tale operazione all'intervento dello specialista cardiologo (46).

ACE inibitori e bloccanti recettoriali dell'angiotensina rappresentano invece due strumenti in pieno possesso del nefrologo, che d'altra parte li vede spesso come strumento di nefroprotezione, riducendone l'utilizzo nelle fasi terminali della malattia (47, 48).

Lo studio di Pun, a cui abbiamo già accennato (43), ha dimostrato una migliore sopravvivenza a 6 mesi da un arresto cardiaco, in pazienti che assumevano ACEi/ARB.

Un recente studio di Cice et al ha fornito una risposta solida a molti dei dubbi in materia. Il professor Cice ha infatti dimostrato come il ricorso al doppio blocco ACEi/ARB riduca la mortalità per morte improvvisa, oltre alla mortalità totale ed a quella cardiovascolare in toto, in pazienti in emodialisi (49).

Le linee guida per la malattia cardiovascolare del paziente in dialisi della National Kidney Foundation Dialysis Outcome Quality Initiative raccomandano un corretto training in basic life support per tutto lo staff dialitico, oltre alla pronta disponibilità di una defibrillatore esterno presso tutte le Unità Operative di Dialisi (50).

I dati in letteratura circa l'utilizzo di defibrillatori intracardiaci (ICD) in pazienti in dialisi sono estremamente scarsi, dato che tutti i trials di buona qualità in materia hanno escluso dal reclutamento i pazienti in trattamento emodialitico (51-56). Risulta altrimenti evidente la netta superiorità di tali dispositivi nel ridurre l'incidenza di

morte improvvisa rispetto alla terapia medica ottimale, in popolazioni ad alto rischio (56-61).

L'elevato numero di comorbidità caratteristico del paziente in dialisi, la ridotta aspettativa di vita percepita dai medici non nefrologi, il dubbio che la presenza di tali dispositivi possa in qualche misura ledere il patrimonio vascolare del paziente o rendere difficoltoso l'eventuale futuro posizionamento di cateteri venosi centrali per emodialisi, può scoraggiare il clinico nel dare indicazione al posizionamento di tali dispositivi.

Più di un Autore ha peraltro riportato una minor efficacia della ICD in pazienti affetti da insufficienza renale avanzata (61-63), oltre ad una maggior incidenza di complicanze al posizionamento (64).

## Conclusioni

La morte improvvisa è una delle cause più frequenti di morte nel paziente in dialisi. Nella gestione del rischio

di tale evento, il nefrologo ha molteplici punti di manovra, dalla prescrizione delle resine a scambio ionico, al management del ritmo e del bagno di dialisi, al counseling nutrizionale, al corretto e tempestivo riferimento al cardiologo, ad un utilizzo privo di pregiudizi dei tanti presidi farmacologici disponibili.

### *Indirizzo degli Autori:*

Fulvio Floccari, MD  
Via Monte Gennaro 30  
00010 San Polo dei Cavalieri, Roma  
fulviofloccari@gmail.com

## Bibliografia

- Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-07.
- US Renal Data System Annual Data Report Bethesda, National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005.
- Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21: 300-07.
- Ritz E, Strumpf C, Katz F, Wing AJ, Quellhorst E. Hypertension and cardiovascular risk factors in hemodialyzed diabetic patients. *Hypertension* 1985; 7: II118-II124.
- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), CaPO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-8.
- Furgeson SB, Chonchol. Beta-blockade in chronic dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21: 43-8.
- Karnik JA, Young BS, Lew NL, Herget M, Dubinsky C, Lazarus JM, Chertow GM. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 2001; 60: 350-7.
- Moss AH, Holley JL, Upton MB. Outcomes of cardiopulmonary resuscitation in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1238-43.
- Ranpuria R, Hall M, Chan CT, Unruh M. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 444-9.
- Hayano J, Takahashi H, Toriyama T, Mukai S, Okada A, Sakata S, Yamada A, Ohte N, Kawahara H. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with endstage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1480-1488.
- Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E, German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-248.
- Ritz E, Wanner C: The challenge of sudden death in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 920-929.
- Remppis A, Ritz E: Cardiac problems in the dialysis patient: beyond coronary disease. *Semin Dial* 2008; 21: 319-325.
- Saragoça MA, Canziani ME, Cassiolato JL, Gil MA, Andrade JL, Draibe SA, Martinez EE: Left ventricular hypertrophy as a risk factor for arrhythmias in hemodialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(suppl 2):S136-S138.
- Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant*



- 1996; 11: 1277–1285.
16. Redaelli B, Cavalli A, Latini R: (No authors listed) Multicentre, cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically haemodialysed patients: Gruppo Emodialisi e Patologie Cardiovascolari. *Lancet* 1988;ii: 305–309.
  17. Amann K, Breitbach M, Ritz E, Mall G: Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1018–1022.
  18. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G: Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 2268–2273.
  19. Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG: Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55:1553–1559.
  20. Kanbay M, Afsar B, Goldsmith D, Covic A. Sudden death in hemodialysis: An Update. *Blood Purif* 2010;30:135–145.
  21. Santoro A, Mancini E, London G, Mercadal L, Fessy H, Perrone B, Cagnoli L, Grandi E, Severi S, Cavalcanti S. Patients with complex arrhythmias during and after haemodialysis suffer from different regimens of potassium removal. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1415–21.
  22. US Renal Data System: USRDS 2002 Annual Data Report. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2002.
  23. US Renal Data System: USRDS 2004 Annual Data Report. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004.
  24. US Renal Data System: USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006
  25. Cupisti A, Galetta F, Caprioli R, Morelli E, Tintori GC, Franzoni F, Lippi A, Meola M, Rindi P, Barsotti G: Potassium removal increases the QTc interval dispersion during hemodialysis. *Nephron* 1999; 82: 122–126.
  26. Genovesi S, Rivera R, Fabbrini P, Dossi C, Bonforte G, Mircoli L, Ferrari AU, Stella A, Stramba-Badiale M: Dynamic QT interval analysis in uraemic patients receiving chronic haemodialysis. *J Hypertens* 2003; 21: 1921–1926.
  27. Nakamura S, Ogata C, Aihara N, Sasaki O, Yoshihara F, Nakahama H, Inenaga T, Kimura G, Kawano Y: QTc dispersion in haemodialysis patients with cardiac complications. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 113–118.
  28. Floccari F, Aloisi E, Nostro L, Caccamo C, Crisafulli A, Barillà A, Aloisi C, Romeo A, Corica F, Ientile R, Frisina N, Buemi M: QTc interval and QTc dispersion during haemodiafiltration. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 335–340.
  29. Herzog CA: Can we prevent sudden cardiac death in dialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 410–412.
  30. Rydén L, Ariniego R, Arnman K, Herlitz J, Hjalmarson A, Holmberg S, Reyes C, Smedgård P, Svedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenström A, Wilhelmsson C, Wedel H, Yamamoto M: A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction: effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1983; 17: 308: 614–618.
  31. Azevedo ER, Kubo T, Mak S, Al-Hesayen A, Schofield A, Allan R, Kelly S, Newton GE, Floras JS, Parker JD: Nonselective versus selective beta-adrenergic receptor blockade in congestive heart failure: differential effects on sympathetic activity. *Circulation* 2001; 104: 2194–2199.
  32. Piccirillo G, Luparini RL, Celli V, Moisè A, Lionetti M, Marigliano V, Cacciafesta M: Effects of carvedilol on heart rate and blood pressure variability in subjects with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1392–1395, A6.
  33. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Cobelli F: Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1612–1618.
  34. Faber JE, Brody MJ: Neural contribution to renal hypertension following acute renal artery stenosis in conscious rats. *Hypertension* 1983; 5:1155–1164.
  35. Ye S, Ozgur B, Campese VM: Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 722–727.
  36. Xu J, Li G, Wang P, Velazquez H, Yao X, Li Y, Wu Y, Peixoto A, Crowley S, Desir GV: Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest* 2005; 115: 1275–1280.
  37. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K, Dietl KH, Rahn KH: Sympathetic nerve activity in end stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 1974–1979.
  38. Daugirdas JT: Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(suppl 4):S11–17.
  39. Hjalmarson A: Cardioprotection with betaadrenoceptor blockers: does lipophilicity matter? *Basic Res Cardiol* 2000; 95(suppl 1):I41–I45.
  40. Gehr TW, Tenero DM, Boyle DA, Qian Y, Sica DA, Shusterman NH: The pharmacokinetics of carvedilol and its metabolites after single and multiple dose oral administration in patients with hypertension and renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:269–277.
  41. Feuerstein GZ, Hamburger SA, Smith EF 3rd, Bril A, Ruffolo RR Jr: Myocardial protection with carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19(suppl 1):S138–S141.
  42. Chonchol M, Benderly M, Goldbourt U: Beta-blockers for coronary heart disease in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2274–2279.
  43. Pun PH, Leich RW, Smith SR, Middleton JP: Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 491–500.
  44. Cice G, Ferrara L, Di Benedetto A, Russo PE, Marinelli G,

- Pavese F, Iacono A: Dilated cardiomyopathy in dialysis patients – beneficial effects of carvedilol: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 407–411.
45. Cice G, Ferrara L, D’Andrea A, D’Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, Russo PE, Golino P, Calabrò R: Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1438–1444.
46. Kalaitzidis R, Bakris G: Should nephrologists use beta-blockers? A perspective. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 701–702.
47. Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, Beberashvili I, Sharist M, Averbukh Z, Golik A, Weissgarten J: ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1023–1029.
48. K/DOQI Workgroup: K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(suppl 3):S1–S153.
49. Cice G, Di Benedetto A, D’Isa S, D’Andrea A, Marcelli D, Gatti E, Calabrò R: Effects of Telmisartan Added to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Mortality and Morbidity in Hemodialysis Patients With Chronic Heart Failure. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 16:1701–8.
50. Leichner RW, Pun PH, Tanenbaum ND, Smith SR, Middleton JP: Automated external defibrillators and survival from cardiac arrest in the outpatient hemodialysis clinic. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 312–320.
51. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators: A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576–1583.
52. Hreybe H, Ezzeddine R, Bedi M, Barrington W, Bazaz R, Ganz LL, Jain S, Ngwu O, London B, Saba S: Renal insufficiency predicts the time to first appropriate defibrillator shock. *Am Heart J* 2006; 151: 852–856.
53. Bloom H, Heeke B, Leon A, Mera F, Delurgio D, Beshai J, Langberg J: Renal insufficiency and the risk of infection from pacemaker or defibrillator surgery. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 142–145.
54. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–237.
55. Cuculich PS, Sánchez JM, Kerzner R, Greenberg SL, Sengupta J, Chen J, Faddis MN, Gleva MJ, Smith TW, Lindsay BD: Poor prognosis for patients with chronic kidney disease despite ICD therapy for the primary prevention of sudden death. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 207–213.
56. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877–883.
57. Eckart RE, Gula LJ, Reynolds MR, Shry EA, Maisel WH: Mortality following defibrillator implantation in patients with renal insufficiency. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:940–943.
58. Wase A, Basit A, Nazir R, Jamal A, Shah S, Khan T, Mohiuddin I, White C, Saklayen M, McCullough PA: Impact of chronic kidney disease upon survival among implantable cardioverter-defibrillator recipients. *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 11: 199–204.
59. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Hall WJ, Greenberg H, Case RB; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II Investigators: Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2006; 98: 485–490.
60. McCullough PA: Why is chronic kidney disease the ‘spoiler’ for cardiovascular outcomes? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 725–728.
61. Dasgupta A, Montalvo J, Medendorp S, Lloyd-Jones DM, Ghossein C, Goldberger J, Passman R: Increased complication rates of cardiac rhythm management devices in ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 656–663.
62. Amin MS, Fox AD, Kalahasty G, Shepard RK, Wood MA, Ellenbogen KA: Benefit of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in the setting of chronic kidney disease: a decision model analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 1275–1280.
63. Robin J, Weinberg K, Tiongson J, Carnethon M, Reddy M, Ciaccio C, Quadrini M, Hsu J, Fan J, Choi P, Kadish A, Goldberger J, Passman R: Renal dialysis as a risk factor for appropriate therapies and mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1196–1201.
64. Herzog CA, Li S, Weinhandl ED, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT: Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney Int* 2005; 68: 818–825.