

Kardiorenalni sindrom: definicija, klasifikacija ter novejši rezultati raziskav patogeneze

Cardiorenal syndrome: definition, classification and recent results of studies on pathogenesis

Jernej Pajek

Klinični oddelek za nefrologijo,
Klinični center Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

As. dr. Jernej Pajek,
dr. med.
Klinični oddelek za nefrologijo,
Klinični center Ljubljana
Zaloška 2
1525 Ljubljana
ePošta: jernej.pajek@mf.uni-lj.si

Ključne besede:

ledvična bolezen, srčno popuščanje, hipertrofija levega prekata, ateroskleroza, uremična kardiomiopatija

Key words:

kidney disease, heart failure, left ventricular hypertrophy, atherosclerosis, uremic cardiomyopathy

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 488–98

Prispelo: 11. nov. 2009,
Sprejeto: 12. feb. 2010

Izvleček

Izhodišča: Izraz kardiorenalni sindrom (KRS) v medicinski literaturi ni enotno opredeljen. Ker je medsebojno delovanje med boleznimi ledvic in srčno-žilnim sistemom klinično zelo pomembno, je potrebno uvesti enotno opredelitev tega sindroma.

Metode: Predstavljamo predlog definicije in razdelitve KRS, ki ga je leta 2008 uvedla mednarodna skupina avtorjev. S pregledom novejših literature, dostopne v zbirki Medline in Index Medicus, podajamo noveše poglede na patogenezo in patofiziologijo podtipov KRS na osnovi predlagane razdelitve.

Rezultati: Kardiorenalni sindrom (KRS) označuje patofiziološko motnjo v delovanju srca in ledvic, pri katerem primarna okvara (akutna ali kronična) v delovanju enega organa neugodno vpliva in okvari delovanje drugega organa. Glede na primarni organ, ki povzroča motnjo v delovanju drugega, in akutnost oziroma kroničnost dogajanja ga delimo v 5 podtipov. Pri KRS tipa 1 in 2, pri katerem akutna oziroma kronična okvara srčnega delovanja povzroči okvaro v ledvičnem delovanju, so v ospredju hemodinamske motnje ledvične perfuzije, predvsem centralni in ledvični venski zastoj. Pri KRS tipa 3 in 4, ki ju imenujemo tudi akutni in kronični renokardialni sindrom, okvara ledvičnega delovanja povzroči motnje v srčno-žilnem sistemu. Predvsem na KRS tipa 4 vplivajo številni dejavniki, kjer poleg hemodinamskih vplivov igrajo veliko vlogo tudi metabolne in nevro-humoralne spremembe.

KRS tipa 5 je okvara srca in ledvic zaradi primarne sistemske bolezni.

Zaključki: Predlog enotne definicije in razdelitve KRS omogoča lažje razumevanje kompleksnih dogajanj pri medsebojnem vplivanju ledvičnih in srčnih bolezni in je dobra podlaga za prihodnje raziskovalno delo.

Abstract

Background: The term cardiorenal syndrome (CRS) has been used without a consistent definition. Since there is a high clinical impact of heart and kidney disease interactions a unified definition of CRS is warranted.

Methods: CRS definition and classification proposal by an international group of authors in 2008 is presented. Medline and Index Medicus databases were searched for relevant articles and a current view on the pathogenesis of CRS subtypes as defined in this proposal is given.

Results: CRS is defined as a pathophysiologic disorder of the heart and kidneys, whereby acute or chronic dysfunction of one organ induces acute or chronic dysfunction of the other. CRS is divided into 5 subtypes according to the primary failing organ and the time frame of dysfunction. With the CRS type 1 and 2, there are acute and chronic cardiac disorders causing renal injury with hemodynamic disturbances of renal perfusion, especially renal venous congestion being implicated as a major cause. The CRS type 3 and 4 may also be designated as renocardiac syn-

dromes, as there are acute and chronic kidney diseases leading to cardiac dysfunction. Particularly type 4 CRS encompasses numerous hemodynamic, metabolic and neurohumoral derangements. CRS type 5 reflects a systemic condition causing both cardiac and kidney dysfunction.

Conclusions: Unified definition and classification of CRS allows a more comprehensive understanding of complex heart and kidney disease interactions and it is a good platform for future research.

Uvod

Prizadetost srčno-žilnega sistema pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem ali odpovedjo je ena najpomembnejših kliničnih značilnosti teh bolnikov. Večina bolnikov s kroničnim ledvičnim popuščanjem umre še pred nastankom končne ledvične odpovedi zaradi srčno-žilnih bolezni, medtem ko je njihova ledvična bolezen še v fazi kroničnega popuščanja s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) med 60 in 15 ml/min.¹⁻⁴ Čim slabše je ledvično delovanje, tem večja je ogroženost.³ Približno polovica smrti bolnikov s končno ledvično odpovedjo nastane zaradi bolezni srca, največ pa k temu prispevata koronarna bolezen in hipertrofija levega prekata.⁵ Ta vidik ogroženosti ledvičnih bolnikov, prikazan z bolj »nefrološkega« stališča, lahko dopolnimo tudi z bolj »kardiološko« usmerjenim pogledom: pri bolnikih s srčnim popuščanjem je ledvična okvara prisotna pogosto (v 30–63 %) in jo raziskovalci vse pogostejše prepoznavajo kot pomembni neodvisni dejavnik tveganja za povečano obolevnost in smrtnost.⁶⁻¹⁰ Tako ni presenetljivo, da postaja uporaba oznake kardiorenalni sindrom (KRS) v literaturi vse pogostejša in smo v zadnjih letih pričali naglemu naraščanju števila objav na to temo (Slika 1).

Definicija in razdelitev kardiorenalnega sindroma

V literaturi so avtorji z izrazom KRS poimenovali različno opredeljene klinične entitete, ki jim je bila na tak ali drugačen način skupna okvara srčnega in ledvičnega delovanja. Izraz se je uporabljal brez konsistentne oziroma enotne definicije. Ena od definicij pojmuje KRS kot okvaro srčnega in ledvičnega delovanja (t.i. srčno-ledvična disregulacija), ki ima vsaj eno od treh sestavnih delov: srčno popuščanje s pridruženim ledvično

okvaro, poslabšanje ledvičnega delovanja med zdravljenjem akutnega poslabšanja srčnega popuščanja in odpornost na diuretično zdravljenje.¹¹ V tem kontekstu KRS pomeni predvsem nastanek ali poslabšanje ledvičnega popuščanja zaradi primarne srčne bolezni in srčnega popuščanja. Nekateri avtorji so glede na pomembno vlogo, ki jo ima anemija pri hkratnem napredovanju popuščanja srca in ledvic, uvedli angleški izraz *cardio-renal-anemia syndrome*.^{12,13} Drugi avtorji so opredelili KRS širše in ga označili kot stanje kombinirane okvare srca in ledvic, ki povzroča in pospešuje nadaljnje napredujoče popuščanje obeh organov, katerega rezultat je veliko povečanje obolevnosti in smrtnosti.¹⁴

Zaradi poenotenja in na patofizioloških dognanjih utemeljene klasifikacije je mednarodna skupina avtorjev leta 2008 predlagala doslej najbolj poenoteno definicijo in klasifikacijo KRS.¹⁵ Z izrazom kardiorenalni sindrom v širšem smislu so označili skupna bolezenska dogajanja srca in ledvic, pri katerih primarna motnja (akutna ali kronična) v delovanju enega organskega sistema neugodno vpliva na drugega in okvari njegovo delovanje. Ker gre na tem področju za kompleksna dogajanja z različnimi kliničnimi posledicami, so razdelili KRS v 5 podtipov (Tabela 1).

Patogeneza

Kardiorenalni sindrom tipa I – hitro poslabšanje srčnega delovanja vodi v akutno ledvično okvaro

V okoliščinah poslabšanja srčnega popuščanja ima pridruženo poslabšanje ledvičnega delovanja še posebno težo: zvečanje kreatinina za vsaj 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) je prisotno pri 25–45 % bolnikov in napove

Tabela 1: Pregled razdelitve kardioresnalnega sindroma (KRS).

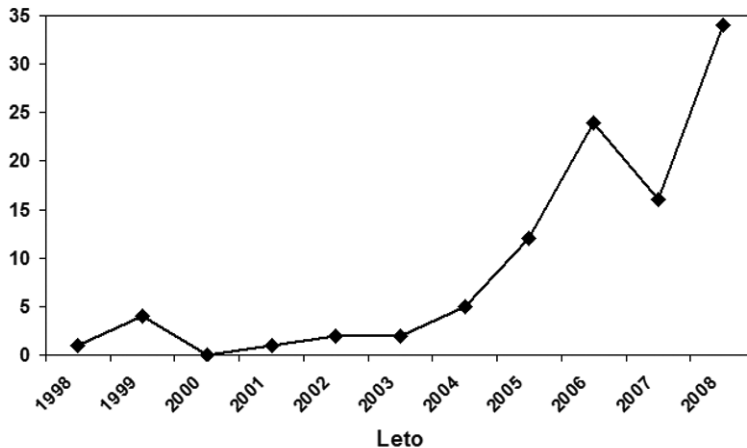
Podtip KRS	Patofiziološki mehanizmi	Načela obravnave
Tip I: akutno poslabšanje srčnega delovanja vodi v akutno ledvično okvaro	ledvična venska kongestija ledvična hipoperfuzija	zdravljenje vzrokov srčnega popuščanja zmanjšanje kongestije
Tip II: kronična srčna bolezen (npr. popuščanje) povzroča napredujočo kronično ledvično popuščanje	kronična ledvična venska kongestija in zmanjšanje ledvičnega krvnega pretoka aktivacija renin-angiotenzinskega sistema in simpatika pospešena ateroskleroza in ateroembolizmi endotelna disfunkcija in subklinično vnetje	optimalno zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja dobro zdravljenje kroničnih bolezni, ki prizadenejo srce in ledvice (arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen) uporaba zaviralcev renin-angiotenzinskega sistema in antagonistov aldosterona
Tip III (akutni reno-kardialni sindrom): akutno ledvično obolenje povzroča akutno srčno okvaro	padec GFR, hipervolemija, hipertenzija aktivacija simpatika in renin-angiotenzinskega sistema elektrolitske in acidobazne motnje uremični toksini (npr. razvoj uremičnega perikarditisa) humoralni dejavniki (aktivacija monocitov in endotelija, izločanje citokinov)	zmanjšanje kongestije in ureditev krvnega tlaka poprava elektrolitskih motenj (predvsem motenj koncentracije kalija in acidoze) specifično zdravljenje ledvične bolezni pazljivo predpisovanje prvih dializnih postopkov
Tip IV (kronični reno-kardialni sindrom): kronično ledvično popuščanje povzroča kronično prizadetost srca	hipervolemija, renoparenhimska arterijska hipertenzija renalna anemija hipertrofija levega prekata pospešena ateroskleroza in koronarna bolezen hiperfosfatemija, hiperparatiroidizem, kalcifikacija srca in žil, endokarditis aktivacija simpatika in večja ogroženost za aritmije ter nenadno srčno smrt	dovolj zgodnja napotitev k nefrologu zaviranje slabšanja ledvičnega delovanja s specifičnim in z nespecifičnim renoprotektivnim zdravljenjem uvajanje in ohranjanje zdravljenja z zdravili, ki zavirajo renin-angiotenzinski sistem (pod nadzorom nefrologa) optimalno zdravljenje zapletov KLB optimalno vodenje dializnega zdravljenja presaditev ledvic
Tip V (sekundarni KRS): sistemska obolenje povzroča okvaro srca in ledvic	hipoksija, hipotenzija, hipertenzija oksidativni stres, vnetje nevro-humoralna aktivacija, aktivacija simpatika primeri: sepsa, maligna arterijska hipertenzija, sistemski lupus eritematozus	zdravljenje osnovne bolezni kontinuirani načini ledvičnega nadomestnega zdravljenja za izbrane bolnike

GFR – hitrost glomerulne filtracije, KLB – kronična ledvična bolezen

duje daljšo hospitalizacijo, bolj zapleteno in dražjo bolnišnično obravnavo in povečano smrtnost.^{16,17} Poslabšanje ledvičnega delovanja ob sprejemu v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja je prisotno predvsem v prvih dneh hospitalizacije.^{17,18}

Kot najočitnejši vzrok poslabšanja ledvičnega delovanja pri tem podtipu KRS je potrebno najprej izključiti ledvično hipoperfuzijo zaradi zmanjšanja minutnega volumna srca (MVS).^{15,19} Čeprav sta zmanjšanje efektivnega cirkulirajočega volumna in ledvična vazokonstrikcija glavni vzrok oligurične ledvične odpovedi pri hujših stopnjah srčnega popuščanja, večina bolnikov, sprejetih v bolnišnico zaradi poslabšanja srčnega popuščanja, nima manifestnih znakov sistemske in ledvične hipoperfuzije,¹¹ glo-

merulna filtracija pa lahko ostaja ohranjena do precej nizkih vrednosti srčnega indeksa 1,5 l/min/m².²⁰ Glavni napovedni dejavniki poslabšanja ledvične funkcije po sprejemu v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja so predhodna anamneza srčnega popuščanja, predhodno ledvično popuščanje, sladkorna bolezen in *povečan* krvni tlak ob sprejemu.¹⁸ Glede na odsotnost povezave med iztisnim deležem in nastankom poslabšanja ledvične funkcije^{18,21} in glede na to, da je napovednik poslabšanja zvečan (ne pa zmanjšan) krvni tlak, je potrebno za večino primerov poleg znane odvisnosti GFR od ledvičnega krvnega pretoka in MVS poiskati dodatno razlago za poslabšanje ledvičnega delovanja pri poslabšanju srčnega popuščanja.



Slika 1: Število objavljenih člankov v bazi MEDLINE na temo kardioresnalni sindrom. Iskanje z iskalnikom Medsum (<http://webtools.mf.uni-lj.si/public/medsum.html>), iskani izraz »cardioresnal syndrome«.

V zadnjih letih prihaja v ospredje možnost, da vpliva venski zastoj, ki je po novjših spoznanjih pomemben dejavnik okvare ledvičnega delovanja pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Damman in sod. so raziskovali odvisnost GFR od več hemodinamskih spremenljivk, merjenih pri bolnikih s pljučno hipertenzijo.²² Ledvični krvni pretok in pritisk v desnem atriju sta bila glavna neodvisna dejavnika GFR in sta skupaj pojasnila 61 % variabilnosti v GFR. Prispevek venskega zastoja (zvečan pritisk v desnem atriju) je neugodno vplival na GFR predvsem pri skupini bolnikov z zmanjšanim ledvičnim pretokom (Slika 2).

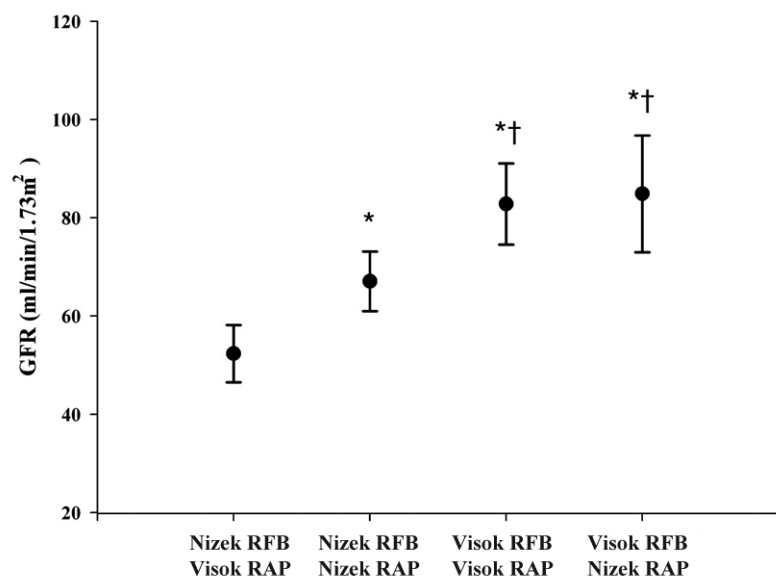
Dodatno je pomen ledvičnega venskega zastoja osvetlila raziskava Mullensa s sod.²³ Z invazivnim hemodinamskim nadzorom so spremljali 145 bolnikov, sprejetih v bolnišnico zaradi napredovalega srčnega popuščanja, in ugotovili, da je centralni venski tlak najpomembnejša hemodinamska spremenljivka, ki napoveduje poslabšanje ledvičnega delovanja med zdravljenjem srčnega popuščanja, pa tudi GFR ob odpustu. Srčni indeks, arterijski krvni tlak, zdravljenje z zaviralci renin-angiotenzinskega sistema ali intenzivnost zdravljenja z diuretiki se med skupino s poslabšanjem ledvičnega delovanja in skupino brez poslabšanja niso razlikovali.

Ali lahko torej na osnovi teh raziskav že govorimo o konceptu »ledvičnega zastojnega popuščanja«?²³ Žal je glede na presečno naravo obeh raziskav težko presoјati o vzročnosti. Povečan centralni venski tlak bi bil lahko tudi posledica in ne vzrok po-

slabšanja ledvičnega delovanja. Da je povečan venski tlak res lahko vzročni dejavnik poslabšanja ledvičnega delovanja, potrjujejo rezultati na živalskem modelu, prvič objavljeni že pred mnogimi leti.^{24,25} Dodatno pa novejši podatki kažejo, da razbremenitev ascitesa in pritiska v trebuhu izboljša ledvično delovanje.^{26,27} Povečanje intersticijskega tlaka in s tem tlaka v tubulih, ki nasprotuje glomerulni filtraciji, je eden možnih mehanizmov delovanja venskega zastoja na glomerulno filtracijo, verjetno pa gre za kompleksno dogajanje z več dejavniki.^{28,29} Na osnovi teh spoznanj se kaže zmanjševanje centralnega in ledvičnega venskega zastoja v novi in drugačni luči kot zgolj simptomatsko ukrepanje. Nekateri že predlagajo, da je potrebno usmeriti raziskave zdravljenja bolnika s kardioresnalnim sindromom tipa I predvsem v zmanjševanje venskega zastoja³⁰ in tudi zvečanega tlaka v trebuhu, ki lahko deluje kot tamponada ledvic.²⁷ Morda bo za bolnike s srčnim popuščanjem izboljšanje ledvičnega delovanja, doseženo na ta način, pomenilo tudi dolgoročno korist v smislu manjše obolevnosti in boljšega preživetja.

Kardioresnalni sindrom tipa II – kronično srčno popuščanje vodi v kronično napredujočo okvaro ledvic

Približno vsak četrti bolnik s kroničnim srčnim popuščanjem ima tudi ledvično okvaro, pri teh bolnikih pa je večja tudi smrtnost.³¹ Zanimivo je, da je okvara ledvičnega delovanja enako pogosta ne glede na to, ali gre za srčno popuščanje z oslabljenim ali ohranjenim iztisnim deležem.³² Podobno kot pri tipu I tudi tukaj verjetno velja, da je kronična ledvična venska kongestija ravno tako ali pa še pomembnejši neodvisni napovedni dejavnik. Pri raziskavi na velikem vzorcu bolnikov s širokim razponom srčnih bolezni so ugotovili, da je CVP neodvisno povezan z ocenjeno GFR in tudi neodvisen dejavnik tveganja za smrt.³³ V tej raziskavi je bil upad ocenjene GFR z povečevanjem CVP večji pri skupini z večjim srčnim indeksom (Slika 3), za kar trenutno še nimamo dobrega pojasnila. Tudi v raziskavi ESCAPE, kjer so primerjali obravnavo srčnega popuščanja s pomočjo vstavitve pljučnega



Slika 2: Odvisnost hitrosti glomerulne filtracije (GFR) od ledvičnega krvnega pretoka (RBF) in pritiska v desnem atriju (RAP). Prikazana so povprečja s 95-odstotnim intervalom zaupanja. Oznaki »visok« in »nizek« se nanašata na delitev glede na mediano. * $p < 0,001$ za razliko s skupino Low RBF, High RAP. † $p < 0,01$ za razliko s skupino Low RBF, Low RAP. Povzeto po (22) z dovoljenjem založnika Oxford University Press.

žilnega katetra in brez njega, je bil povečan tlak v desnem atriju edina od številnih hemodinamskih spremenljivk, ki je bila povezana s slabšo ledvično funkcijo.³⁴

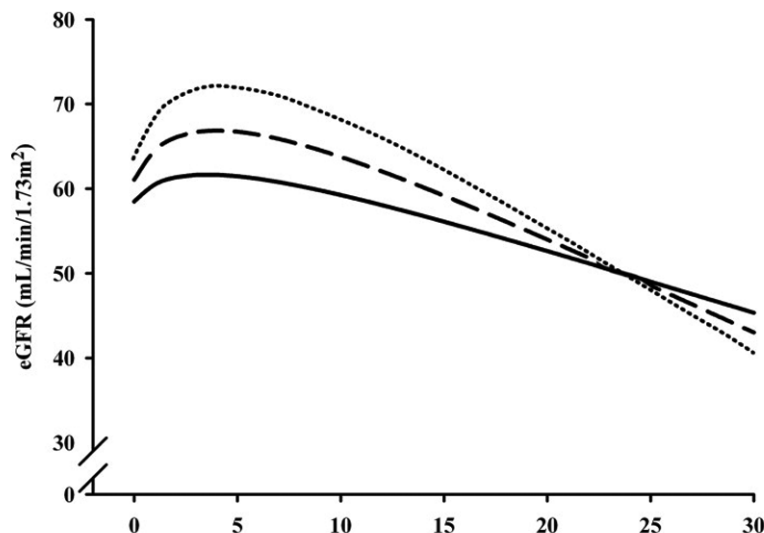
Poleg vloge venske kongestije je potrebno kot možne dejavnike, ki prispevajo k nastanku ledvične okvare zaradi bolezni srca, omeniti tudi aktivacijo renin-angiotenzinskega sistema in simpatika, povečanje učinkov endotelina, vnetje in pospešeno ateroskleroza.¹⁵ Zelo pomemben je učinek renin-angiotenzinskega sistema, ki povečuje glomerulni filtracijski pritisk, povečuje ultrafiltracijo plazemskih proteinov, povečuje vnetje in fibrozo v ledvicah.³⁵ Učinek renin-angiotenzinskega sistema je pri modernem zdravljenju srčnega popuščanja zavrt in to vpliva na ledvično hemodinamiko. V starejši raziskavi Ljungmanove in sod. so 34 bolnikov s sistoličnim srčnim popuščanjem (takrat bolniki niso prejemali zaviralcev renin-angiotenzinskega sistema) razvrstili v tri skupine glede na srčni indeks: > 2 , $1,5-2$ in $< 1,5$ l/min/m².²⁰ Kljub zmanjšanju ledvičnega krvnega pretoka je bila v prvih dveh skupinah GFR enaka zaradi povečanja filtracijske frakcije, šele pri skupini z najbolj prizadetim srčnim indeksom je bila GFR zmanjšana. Ohranjanje GFR razlagajo z učinkovanjem angiotenzina na konstrikcijo eferentne arteriole. 19 let kasneje so pri zdravljenju vseh bolnikov z zaviralci renin-angiotenzinskega sistema opisali drugačno stanje ledvične hemodinamike pri srčnem popuščanju.³⁶ V prisotnosti zaviral-

cev renin-angiotenzinskega sistema je GFR veliko bolj odvisna od ledvičnega krvnega pretoka, ki je bil glavni neodvisni napovedni dejavnik GFR (Slika 4). Ledvični krvni pretok je bil poleg starosti in spola še v največji meri negativno povezan s koncentracijo NT-proBNP, kar potrjuje pomembno vlogo ledvičnega venskega zastoja na ledvično delovanje pri srčnem popuščanju. Pomemben neodvisni napovedni dejavnik ledvičnega krvnega pretoka je bila tudi koncentracija sVCAM-1, ki je pokazatelj endotelne disfunkcije.³⁶ Verjetno je zmanjšanje ledvične prekravitve ključno za nastanek in napredovanje ledvične okvare pri kroničnem srčnem popuščanju. S tem se ujema tudi najdba povečanega izločanja označevalca NGAL (*angl.* neutrophil gelatinase associated lipocalin) pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Ta označevalec se namreč povečano izloča zaradi ishemije v ledvici,^{37,38} ledvična ishemija pa je eden glavnih dejavnikov napredovanja kroničnega ledvičnega popuščanja.³⁹

Arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, ateroskleroza in višja starost so vse pogostejši spremljevalci bolnikov s srčnim popuščanjem in hkrati povzročitelji poslabšanja ledvične funkcije^{40,41}. Čeprav imajo ti dejavniki verjetno pri večini bolnikov s srčnim popuščanjem vsaj delno, če že ne prevladujočo vlogo pri nastanku ledvične okvare, je prisotnost ledvičnega popuščanja pri mladih bolnikih s kardiomiopatijami in brez spremljajočih bolezni dober dokaz, da srčno popuščanje tudi samo po sebi lahko povzroča in/ali stopnjuje ledvično okvaro.¹¹

Kardioresenalni sindrom tipa III – akutno primarno poslabšanje ledvičnega delovanja (akutna ledvična odpoved, akutni nefritični sindrom, ishemična bolezen ledvic) vodi v akutno okvaro srca (srčno popuščanje, aritmije, ishemija)

Ta sindrom lahko poimenujemo tudi akutni reno-kardialni sindrom. Patofiziološki mehanizmi so številni in večinoma dobro poznani, prikazuje pa jih Tabela 1. Zelo očiten bolezenski primer tega sindroma je nastanek pljučnega edema ali hiperkaliemične motnje srčnega ritma pri akutni



Slika 3: Povezanost med centralnim venskim pritiskom (CVP) in ocenjeno GFR (eGFR) pri različnih vrednostih srčnega indeksa (CI): $p=0,0217$ za odnos med CI in CVP pri odnosu z eGFR. Neprekinjena črta – CI < 2,5 L/min/m², črtkana črta – CI 2,5–3,2 L/min/m², pikčasta črta – CI > 3,2 L/min/m². Povzeto z dovoljenjem založnika po (33) Elsevier Ltd.

oligurični ledvični odpovedi.¹⁵ Poseben primer so motnje v srčno-žilnem sistemu, ki so posledica dializnega postopka. Med dializo so pogoste meddializne hipotenzije in prekomerni porasti krvnega tlaka, motnje v elektrokardiogramu in aritmije, pa tudi subklinična miokardna ishemija s povečanjem troponina v poddializnem obdobju.⁴²

Kardioresenalni sindrom tipa IV – kronična ledvična bolezen prispeva k boleznim srca (in ožilja)

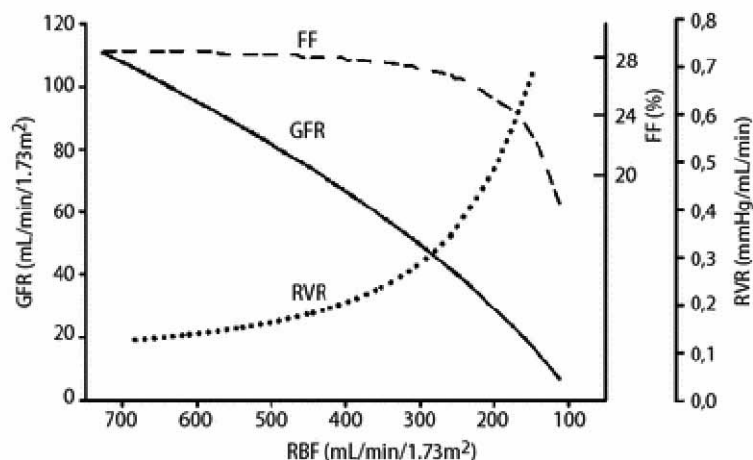
KRS tipa IV lahko poimenujemo tudi kronični reno-kardialni sindrom. Izrazito povečanje tveganja za srčno-žilne bolezni je sestavni del kroničnega ledvičnega popuščanja in pravzaprav spada v definicijo sindroma kronične ledvične bolezni, še posebej z vrednostmi GFR pod 60 ml/min/1,73m².^{1,5} Vzročni dejavniki so številni, povzeti so v Tabelah 1 in 2. Glavne značilnosti okvar srčno-žilnega sistema pri kroničnem ledvičnem popuščanju in odpovedi so:

- pospešena ateroskleroza in močno povečana incidenca koronarne in drugih žilnih bolezni;
- hipertrofija levega prekata z diastolično disfunkcijo, uremično kardiomiopatijo in zastojno srčno popuščanje (z normalnim ali oslabljenim iztisnim deležem);
- kalcifikacija aterosklerotičnih plakov, medije arterij in srčnih zaklopk, tudi kalcificirajoča uremična arteriolopatija (kalcifilaksija);
- povečana ogroženost za nastanek motenj srčnega ritma in nenadno srčno smrt, predvsem pri dializnih bolnikih.

Tabela 2: Netradicionalni dejavniki tveganja za aterosklerozo pri ledvičnem popuščanju.

Dejavnik tveganja	Povezava
anemija ledvične bolezni	nastanek HLV, aktivacija simpatika
hiperfosfatemija in visok produkt kalcij-fosfat, hiperparatiroidizem, adinamična kostna bolezen, pomanjkanje fetuina-A (inhibitorja kalcifikacije)	kalcifikacija aterosklerotičnih plakov, medije arterij in srčnih zaklopk; povečana hitrost pulznega vala in povečan pulzni tlak, povečan afterload za levi prekat
povečan oksidativni stres, zvečan ADMA (inhibitor sinteze NO v endotelijskih celicah), zvečan homocistein	endotelna disfunkcija
vnetje (zaradi povečane aktivnosti RAS, oksidativnega stresa, povečanja AGE, pridruženih bolezni in izpostavljenosti tujim materialom in tekočinam pri dializi)	nastanek podhranjenosti, endotelne disfunkcije in večje aterogeneze
hipervolemija	povečano izražanje TNF, MCP in IL-6 v miokardu, povečana koncentracija protrombogenega fibrinogena

HLV – hipertrofija levega prekata, ADMA – asimetrični di-metil arginin, RAS – renin angiotenzinski sistem, AGE – napredovali produkti neencimske glikacije, TNF – tumorje nekrotizirajoči faktor, MCP – makrofagni kemoatraktivni protein, IL-6 – interleukin 6.



Slika 4: Odvisnost glomerulne filtracije (GFR) od ledvičnega krvnega pretoka (RBF) in hkratne spremembe frakcije filtracije (FF) ter ledvičnega žilnega upora (RVR) pri 86 stabilnih bolnikih s srčnim popuščanjem in z iztisnim deležem, manjšim od 45 %. Vsi bolniki so prejemali zaviralec renin-angiotenzinskega sistema. Povzeto po (36) z dovoljenjem založnika Springer Science+Business Media.

Bolniki z ledvičnim popuščanjem imajo zelo pogosto pridružene bolezni in dejavnike tveganja, ki so neodvisno in močno povezani s srčno-žilnimi boleznimi in smrtnostjo. Mednje uvrščamo sladkorno bolezen, arterijsko hipertenzijo, hipertrofijo levega prekata, dislipidemije (predvsem zmanjšan HDL holesterol), višjo starost, debelost in telesno nedejavnost.⁵ Vendar sta ledvično popuščanje in odpoved tudi sama po sebi neodvisna dejavnika tveganja za prisotnost (in resnost) aterosklerotične koronarne bolezni.⁴³ K temu prispevajo nekateri netradicionalni dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni, ki so značilni za ledvično popuščanje.⁴⁴ Povzema jih Tabela 2.

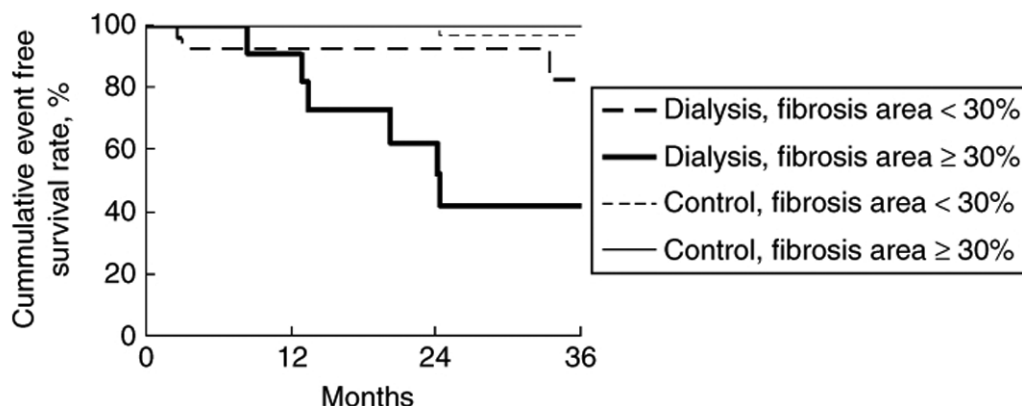
Hipertrofija levega prekata je prisotna pri 40 % bolnikov s kroničnim ledvičnim popuščanjem, ta delež pa se poveča na 75–80 % bolnikov ob začetku nadomestnega zdravljenja.^{45,46} Je pomemben dejavnik tveganja za smrt, srčno popuščanje in miokardno ishemijo.^{47,48} Nastanek hipertrofije levega prekata je povezan tako s tlačno obremenitvijo in koncentrično hipertrofijo (vpliv arterijske hipertenzije), kot tudi z volumno obremenitvijo in ekscentrično hipertrofijo (vpliv anemije, arteriovenske fistule in arterijske hipertenzije).⁴⁹ Dodatno vlogo igrajo povečana aktivnost simpatika in renin-angiotenzinskega sistema, endotelin, hiperparatiroidizem, tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α). Končni rezultat je povečano hipertrofično srce s prekomerno intersticijsko fibrozo in z neurejenimi hipertrofičnimi miociti, s pospešeno apoptozo miocitov in z razredčeno kapilarno mrežo, kar imenuje-

mo uremična kardiomiopatija.^{5,50,51} Obseg fibroze v miokardu napoveduje smrtnost dializnih bolnikov z dilatativnim srčnim popuščanjem, še posebej če stopnja fibroze preseže 30 %⁵⁰ (Slika 5).

Temeljna patofiziološka značilnost srčne bolezni pri dializnih bolnikih je diastolična disfunkcija, za katero je značilen sorazmerno velik porast diastoličnega tlaka že pri manjših porastih diastoličnega volumna levega prekata.⁵ Ta motnja prispeva k znižanju praga za nastanek pljučnega edema pri volumnski obremenitvi, hkrati pa pomeni večjo dovzetnost za čezmerna znižanja polnilnega tlaka levega prekata med dializno ultrafiltracijo in posledično meddializno hipotenzijo.

Bolniki z ledvičnim popuščanjem ali odpovedjo imajo veliko prevalenco kalcifikacij v koronarnih in drugih arterijah ter srčnih zaklopkah, kar je neodvisni dejavnik tveganja za povečano smrtnost.^{52,53} Deloma je ta ogroženost posledica večje togosti arterij in hitrejšega pulznega vala, ki povečuje obremenitev srca (t.i. afterload) in prispeva k hipertrofiji levega prekata.^{49,54} Nekaterе raziskave so tudi pokazale, da je stopnja kalcifikacije koronarnih arterij povezana z resnostjo koronarne ateroskleroze.⁵⁵ Tudi kalcifikacija srčnih zaklopk ima klinične posledice. Zaradi širjenja in povečevanja kalcifikacij lahko pride do atrioventrikularnega bloka,⁵⁶ napredujoče pomembne stenoze in regurgitacije predvsem levostranskih zaklopk⁵⁶⁻⁵⁸ ter periferne embolije kalcijevega materiala.^{59,60} Poseben problem je večja nagnjenost k nastanku infekcijskega endokarditisa, za katerega sta dejavnika tveganja kalcifikantna spremenjenost zaklopk in dializni pristop.^{61,62} Vse te bolezenske manifestacije reno-kardialnega sindroma niso le posledica pasivnega odlaganja kalcija in fosfata zaradi povečanih koncentracij obeh ionov. V zadnjih letih je postalo jasno, da je homeostaza kalcifikacije pri dializnih bolnikih povsem spremenjena zaradi povečanja vpliva spodbujevalcev (hiperfosfatemija, sladkorna bolezen, kalcitriol, tumorje nekrotizirajoči dejavnik) in pomanjkanja učinkov zaviralcev zunajkostne kalcifikacije (fetuin-A, protein matrix Gla, pirofosfati, osteoprotegerin).⁶³ Zato pride do spremembe fenotipa žilnih

Slika 5: Preživetje bolnikov z dilatativno kardiomiopatijo glede na stopnjo fibroze miokarda. Krepka črta – dializni bolniki s fibrozo levega prekata (LP), večjo od 30 %; prekinjena krepka črta – dializni bolniki s fibrozo LP < 30 %, tanka črta – kontrolni nedializni bolniki s fibrozo LP > 30 %, prekinjena tanka črta – kontrolni nedializni bolniki s fibrozo LP < 30 %. ($p < 0,0001$ ne upošteva kontrolno skupino s fibrozo, večjo od 30 %). Povzeto in prirejeno po (50) z dovoljenjem založnika Macmillan Publishers Ltd: Kidney international (50), 2009.



celic (tudi gladkomišičnih) v osteogene celice, ki aktivno sodelujejo v tem procesu.⁶⁴

Nenadna srčna smrt oziroma smrt zaradi aritmičnih vzrokov predstavlja po nekaterih poročilih kar četrtnino vseh smrti dializnih bolnikov.⁶⁵ Medtem ko je pri splošni populaciji glavni napovedni dejavnik nenadne srčne smrti pomembno okrnjena sistolična funkcija srca, je bila ta motnja prisotna pri manjšini dializnih bolnikov, ki so umrli nenadne srčne smrti.⁶⁶ Pri njih so pomembnejši drugi dejavniki: hipertrofija levega prekata z razredčeno kapilarno mrežo in intersticijsko fibrozo miokarda, endotelna disfunkcija in anemija, ki zmanjšata prag tolerance za ishemijo, velika prevalenca koronarne bolezni, motnje avtonomnega živčevja in simpatična hiperaktivnost, hiperkaliemija, acidoza ter hitre spremembe elektrolitov in tekočinskega stanja pri dializnih postopkih.⁶⁵ Večina bolnikov na kronični hemodializi se dializira trikrat tedensko (ponedeljek, sredo, petek ali torek, četrtek, sobota). Največje tveganje za nenadno srčno smrt je prisotno na dan prve dialize v tednu;⁶⁷ trikrat je povečano v zadnjih 12 urah dolgega prostega intervala ob koncu tedna in 1,7-krat je povečano v prvih 12 urah od začetka prve tedenske dialize (na ponedeljek ali torek).⁶⁸ To kaže na pomemben vpliv velikih hemodinamskih in elektrolitskih sprememb, ki jih prinaša hemodializno zdravljenje v okoliščinah uremične kardiomiopatije.

Kardiorenalni sindrom tipa V – sekundarni KRS

Pri tem podtipu KRS je okvara srca in ledvic posledica primarne sistemske bole-

zni. Najboljši primer KRS tipa V je sepsa z večorgansko odpovedjo, hkratno prizadetost srca in ledvic pa najdemo tudi pri sistemskih avtoimunskih in drugih boleznih.¹⁵ Arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen sta prav tako primera takih bolezni, vendar lahko najdemo znotraj teh dveh bolezni dostikrat tudi dogajanja, ki jih bolj smiselno uvrstimo v druge pod tipe KRS.

Sklep

Enotna definicija in razdelitev omogoča lažje razumevanje kompleksnega pojma KRS. Delitev na kardio-renalni (KRS tipa 1 in 2) in reno-kardialni sindrom (KRS tipa 3 in 4) predstavlja dobro ogrodje za razlago učinkov srčne bolezni na ledvično delovanje in obratno. Glede na izrazito povečanje smrtnosti srčnih bolnikov s hkratno ledvično okvaro in ledvičnih bolnikov s srčno-žilnimi boleznimi postaja KRS vse pomembnejši klinični problem. Razumevanje patofiziologije medsebojne povezanosti srčnih in ledvičnih bolezenskih dogajanj je ključno za razvoj ustreznega zdravljenja. Pri KRS tipa 1 in 2 so najverjetneje v ospredju hemodinamske motnje ledvičnega delovanja. Pri KRS tipa 4 pa je poleg hemodinamskih vplivov na delu precej drugih škodljivih metabolnih in nevro-humoralnih dejavnikov. Specifično zdravljenje ledvičnih zapletov srčne bolezni in srčnih zapletov ledvične bolezni je zahtevno. Trenutno imamo na voljo le omejen izbor specifičnih zdravljenj za KRS. Jasna opredelitev in razdelitev KRS bo omogočala lažje načrtovanje in medsebojno primerjanje raziskav tega sindroma, ki so nedvomno

potrebne za izboljšanje napovedi izida boleznih srčnih in ledvičnih bolnikov.

Literatura

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050–65.
2. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034–47.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
4. Keith DS, Nichols GA, Guillion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659–63.
5. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 8–18.
6. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209–16.
7. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987–96.
8. Jong P, Vowinkel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1689–94.
9. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109: 1004–9.
10. Bevc S, Penko M, Kanic V, Hojs R. Mortality of patients with renal dysfunction after percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2010; 61: 24–30.
11. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36 Suppl 1: S75–88.
12. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. *Semin Nephrol* 2006; 26: 296–306.
13. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure—the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 295–310.
14. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005; 26: 11–7.
15. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527–39.
16. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1514–7.
17. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 136–41.
18. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 61–7.
19. Leithe ME, Margorien RD, Hermiller JB, Unverferth DV, Leier CV. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1984; 69: 57–64.
20. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure: relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs* 1990; 39 Suppl 4: 10–21.
21. Jose P, Skali H, Anavekar N, Tomson C, Krumholz HM, Rouleau JL, et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2886–91.
22. Damman K, Navis G, Smilde TD, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 872–8.
23. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 589–96.
24. Winton FR. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol* 1931; 72: 49–61.
25. Firth JF, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet* 1988; 1: 1033–5.
26. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 300–6.
27. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WH. Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008; 14: 508–14.
28. Joles JA, Bongartz LG, Gaillard CA, Braam B. Renal venous congestion and renal function in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1632.

29. Burnett JC Jr, Knox FG. Renal interstitial pressure and sodium excretion during renal vein constriction. *Am J Physiol* 1980; 238: F279–82.
30. Jessup M, Costanzo MR. The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 597–9.
31. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Candesartan in Heart Failure: assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671–8.
32. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haozui A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260–9.
33. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 582–8.
34. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1268–74.
35. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68 Suppl 99: S57–65.
36. Smilde TD, Damman K, van der Harst P, Navis G, Daan Westenbrink B, Voors AA, et al. Differential associations between renal function and „modifiable“ risk factors in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2009; 98: 121–9.
37. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534–43.
38. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231–8.
39. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 17–25.
40. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Secular trends in renal dysfunction and outcomes in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail* 2006; 12: 257–62.
41. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, Wolfe P, Ordin DL, Krumholz HM. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. *Am Heart J* 2002; 143: 412–7.
42. Selby NM, McIntyre CW. The acute cardiac effects of dialysis. *Semin Dial* 2007; 20: 220–8.
43. Beddhu S, Allen-Brady K, Cheung AK, Horne BD, Bair T, Muhlestein JB, et al. Impact of renal failure on the risk of myocardial infarction and death. *Kidney Int* 2002; 62: 1776–83.
44. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jan; 15 Suppl 1: S77–80.
45. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle E, Tobe S, Mendelsohn D, et al. Left ventricular mass index in early renal disease. Impact of a decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125–34.
46. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186–92.
47. 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: 1277–85.
48. Zoccali C, Benedetto FA. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2768–74.
49. London GM. Left ventricular hypertrophy: why does it happen? *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 Suppl 8: viii2–6.
50. Aoki J, Ikari Y, Nakajima H, Mori M, Sugimoto T, Hatori M, et al. Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 333–40.
51. Middleton RJ, Parfrey SP, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1079–84.
52. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731–40.
53. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 159–68.
54. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B. Arterial stiffness: pathophysiology and clinical impact. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26: 689–99.
55. Haydar AA, Hujairi NMA, Covic AA. Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: A study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2307–12.
56. Suzuki Y, Sakai A, Kubo E, Nie M, Oosawa M. A case report of aortic valve stenosis combined with complete A-V block during chronic hemodialysis. *Kyobu Geka* 1993; 46: 528–31.
57. IA, Madu EC. Progression to calcific mitral stenosis in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 956–9.
58. Geddes CC, Fox JG, Simpson K, Boulton-Jones JM. Aortic regurgitation caused by complex outflow calcification in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3230–2.
59. Li Y, Muench A, McGregor DH, Wiegmann TB. Cerebral, myocardial and cutaneous ischemic necrosis associated with calcific emboli from aortic and mitral valve calcification in a patient with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2002; 57: 468–73.
60. Lahey T, Horton S. Massive left atrial calcification and devastating systemic emboli in a patient with

- chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 416–9.
61. Doultou T, Sabharwal N, Cairns HS, Schelenz S, Eykyn S, O'Donnell P, et al. Infective endocarditis in dialysis patients: new challenges and old. *Kidney Int* 2003; 64: 720–7.
62. Nucifora G, Badano LP, Viale P, Gianfagna P, Allocca G, Montanaro D, et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *Eur Heart J* 2007; 28: 2307–12.
63. Ketteler M, Schlieper G, Floege J. Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon. *Hypertension* 2006; 47: 1027–34.
64. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1453–64.
65. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21: 300–7.
66. Mangrum JM, Lin D, Dimarco JP, Lake DE, Bolton WK, Mangrum AJ. Prognostic value of left ventricular systolic function in renal dialysis patients [abstract]. *Heart Rhythm* 2006; 3: S154.
67. Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 1553–9.
68. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 2268–73.