

Czy można zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na PChN?

Alicja RYDZEWSKA-ROSOŁOWSKA

Michał MYŚLIWIEC

Klinika Nefrologii i Transplantologii UMwB
Białystok
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. Michał Myśliwiec

Słowa kluczowe:

- dializa
- zdarzenia sercowo-naczyniowe
- nagły zgon sercowy
- gospodarka sodowa
- nadciśnienie tętnicze
- przewodnienie

Key words:

- dialysis
- cardiovascular events
- sudden cardiac death
- sodium balance
- hypertension
- hypervolemia

Chorzy dializowani są obciążeni znaczną zachorowalnością i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Otwartym pozostaje pytanie w jaki sposób możemy je zmniejszyć. Poniższy artykuł omawia pokrótce charakterystyczne cechy choroby sercowo-naczyniowej w tej populacji oraz zwraca uwagę na pewne aspekty lecznicze, które możemy modyfikować.

(NEFROL. DIAL. POL. 2010, 14, 202-205)

Can we lower cardiovascular morbidity and mortality in CKD patients?

Patients who are on dialysis suffer from high cardiovascular morbidity and mortality. The question how to deal with this excessive risk remains unanswered. The following article concisely addresses the clinical presentation of cardiovascular disease in this patient population and tries to point out some medical approaches to deal with it.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2010, 14, 202-205)

Wstęp

Ze względu na obszerny temat, poruszone zostaną głównie problemy dotyczące chorych dializowanych. Są oni najbardziej obciążeni ogromną zachorowalnością i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Bardzo ważne jest pytanie jak można je zmniejszyć.

Epidemiologia

Czas przeżycia od chwili rozpoczęcia dializoterapii wynosi wg USRDS (*United States Renal Data System*) ok. 8 lat dla pacjentów w wieku 40-44 lata, a 4,5 roku dla pacjentów w wieku 60-64 lat [53]. Jak wynika z badania DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) śmiertelność chorych dializowanych różni się w różnych obszarach geograficznych (tabela I), ale we wszystkich przypadkach ok. 50% zgonów jest spowodowanych przyczynami sercowo-naczyniowymi [18]. Wg rejestru ERA-EDTA ok. 39% zgonów pacjentów dializowanych jest spowodowanych przyczynami sercowo-naczyniowymi; śmiertelność jest 9-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej [11]. W Polsce w 2004 roku 53,5% zgonów było spowodowanych przyczynami sercowo-naczyniowymi [43]. Ponadto wśród chorych dializowanych nie obserwuje się spadku tej śmiertelności w przeciwieństwie do populacji ogólnej [53].

Choroba sercowo-naczyniowa w populacji chorych dializowanych

Najczęstszą przyczyną zgonu w populacji chorych dializowanych jest nagłe zatrzymanie krążenia (SCA - *sudden cardiac*

arrest). Wg USRDS *Cardiovascular Special Studies Center* (CVSSC) ok. 30% wszystkich zgonów wśród pacjentów dializowanych jest spowodowanych nagłym zatrzymaniem krążenia (nie wliczając w to zgonów spowodowanych hiperkaliemią); co najmniej kilkadziesiąt razy częściej niż w populacji ogólnej [53]. Ryzyko zgonu jest większe na początku tygodnia (w poniedziałek dla chorych dializowanych w poniedziałki, środy i piątki, a we wtorek dla dializowanych we wtorki, czwartki i soboty) [4].

Najczęstszą przyczyną nagłego zatrzymania krążenia i nagłej śmierci sercowej (SCD - *sudden cardiac death*) są komorowe zaburzenia rytmu: częstoskurcz komorowy i migotanie komór [23,24]. W populacji ogólnej ich przyczyną jest choroba niedokrwienna serca (w 80% przypadków) oraz zaburzenia przewodnictwa [38]. Pomimo że choroba wieńcowa występuje często, to wśród chorych dializowanych „cichym zabójcą” staje się kardiomiopatia. Spowodowana jest przerostem lewej komory oraz zmianami zarówno w ultrastrukturze jak i funkcji mięśnia sercowego: dysfunkcją śród-błonka, włóknieniem, zmniejszoną rezerwą perfuzyjną i tolerancją na niedokrwienie, spowodowane m. in. pogrubieniem naczyń [20]. W badaniu przeprowadzonym w 2006 r udowodniono, iż włóknienie mięśnia sercowego (oceniane za pomocą MRI i biopsji) jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu [35]. Do SCD prowadzi również zwiększona niestabilność elektryczna spowodowana: przesunięciami płynu, zwiększoną aktywnością współczulną (m.in. pomijany zazwyczaj bezdech senny), zaburzeniami

Adres do korespondencji:

Dr Alicja Rydzewska-Rosolowska
Klinika Nefrologii i Transplantologii UMwB,
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14
Tel./Fax 85 7434586

gospodarki kwasowo-zasadowej i elektrolitowej (niskie stężenie potasu w płynie dializacyjnym).

W związku z powyższym jasne się staje, że chcąc zmniejszyć śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u naszych pacjentów musimy nauczyć się zapobiegać epizodom nagłego zatrzymania krążenia, prowadzącym do nagłych zgonów sercowych.

Ciśnienie tętnicze

Jednym z największych problemów klinicznych jest ustalenie docelowego ciśnienia tętniczego u chorych dializowanych. Nie ma dużych wątpliwości co do faktu, że nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem ryzyka zgonu wśród chorych dializowanych, mimo że w przypadku kardiomiopatii to niskie ciśnienie związane jest z gorszym rokowaniem [58]. Badania, w których obserwowano przez dłuższy okres stabilnych pacjentów wykazały jednak, że niskie wartości ciśnienia tętniczego (w zakresie normy) są związane z lepszym przeżyciem. Zagadnienie jest złożone i niektóre jego aspekty, jak ciśnienie obwodowe vs centralne czy rytm dobowy ciśnienia tętniczego pozostają niejasne. Tym niemniej, niedawno opublikowana australijska metaanaliza dowodzi, że leczenie nadciśnienia tętniczego (niezależnie od użytego leku: ACE-inhibitory, AT1-blokery, Ca-blokery i beta-blokery) zmniejszało ilość zdarzeń sercowo-naczyniowych, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność całkowitą [22]. W prospektywnym badaniu *Agarwala* 326 hemodializowanych pacjentów miało najniższe ryzyko zgonu dla wartości ciśnienia skurczowego mierzonego w domu w zakresie 120-130 mmHg. Ciśnienie podczas zabiegu hemodializy nie było w żaden sposób związane ze śmiertelnością [1]. Otwartym pozostałym nadal pytaniem o rodzaj stosowanego preparatu. Nie przeprowadzono badań porównawczych wśród chorych dializowanych, a i w populacji ogólnej obserwowane różnice są niejasne. W chwili obecnej na podstawie badania ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) wydaje się, że najlepszym połączeniem jest długodziałający dihidropirydynowy bloker kanału wapniowego z ACE-inhibitorem/AT-1 blokerem. Należy nadmienić, iż badanie obejmowało 11 506 pacjentów, z czego 18% miało eGFR < 60 ml/min/1.73m² [27]. Czy powyższa kombinacja leków sprawdzi się również wśród chorych ze schyłkową niewydolnością nerek? – prawdopodobnie tak, chociaż w chwili obecnej brak na to dowodów. Lekami, z którymi obecnie wiąże się również spore nadzieje w leczeniu nadciśnienia u chorych dializowanych są antagoniści aldosteronu. Udowodniono, że są one bezpieczne w tej grupie chorych – nie powodują istotnej hiperkalemii. Ponieważ aldosteron przyczynia się do włóknienia mięśnia sercowego i rozwoju kardiomiopatii, szczególnie przy współistnieniu obciążenia solą, spironolakton i eplerenon mogą zapobiegać SCD u pacjentów [6,19,25,45].

Przewodnienie

Przewodnienie jest również poważnym

problemem wśród chorych dializowanych, a często bywa głównym wskazaniem do rozpoczęcia dializoterapii. *Kalantar-Zadeh* z zespołem udowodnili, że większy przyrost masy ciała pomiędzy kolejnymi zabiegami hemodializy jest związany ze wzrostem śmiertelności zarówno ogólnej jak i z przyczyn sercowo-naczyniowych [29]. Wskaźnik ryzyka zgonu wyniósł 1,25 dla pacjentów, którzy przybyli ponad 4 kg i 0,67 dla tych którzy przybyli poniżej 1 kg (wskaźnik ryzyka zgonu 1,00 ustalono dla pacjentów, którzy przybyli 1,5-2 kg) Epizody znacznego przewodnienia „naśladują” zaostrzenia ostrej niewydolności serca, powodując wzmożone uwalnianie katecholamin, wzrost aktywności współczulnej, zmiany w układzie renina-angiotensyna-aldosteron i ADH co zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentów.

Kolejnym badaniem, wskazującym na ogromne znaczenie przewodnienia wśród chorych dializowanych, jest opublikowany w 2009 roku DRIP (*Dry-Weight Reduction in Hypertensive Dialysis Patients*). 150 pacjentów zrandomizowano do grupy w której redukowano suchą masę ciała (100 chorych) lub do grupy kontrolnej. W przeciągu 8 tygodni obniżano masę pacjenta podczas każdego zabiegu HD o 0,1 kg/10 kg masy ciała (w razie złej tolerancji odwadniania o 50% mniej). Po zakończeniu badania 55% chorych miało niższe ciśnienie skurczowe o 10 mmHg, w porównaniu do 37% w grupie kontrolnej. Ciśnienie rozkurczowe obniżyło się o 15 mmHg u 38% pacjentów, w porównaniu do 16% pacjentów z grupy kontrolnej. Pomimo obserwowania działań niepożądanych zastosowanej interwencji (skurcze, hipotonia, zawroty głowy itp.), jakość życia pacjentów w trakcie prowadzenia badania nie zmieniła się (oceniana na podstawie KDQL - *Kidney Disease Quality of Life*). DRIP dobitnie ukazuje jak ważna jest kontrola stanu nawodnienia i ustalenie prawidłowej suchej masy ciała u chorych hemodializowanych [2].

Gospodarka sodowa

Zarówno problem ciśnienia tętniczego jak i euwolemii wiąże się ściśle z gospodarką sodową. Istnieją również dowody na to, że sól może doprowadzać do uszkodzenia narządów, nawet w przypadku braku nadciśnienia [17]. Stymulując oś renina-angiotensyna-aldosteron w sercu, naczyniach i nerwach można wywołać m. in. dysfunkcję rozkurczową lewej komory lub upośledzenie funkcji nerek [42]. Wiadomo także, że sodozależne analogi glikozydów napatrniczy (marinobufagenina) w warunkach eksperymentalnych wywołują kardiomiopatię i włóknienie serca u zwierząt z mocznicą [46]. Stężenie we krwi strofantyny np. wykazuje związek z masą lewej komory u chorych dializowanych [49]. Obecnie prowadzone są badania nad zastosowaniem inhibitora strofantyny w leczeniu nadciśnienia tętniczego (rostafuroksyna - badanie OASIS-HT *Ouabain and Adducin for Specific Intervention on Sodium in Hypertension*) [16].

Niedawno opublikowane spostrzeżenie, że nadmiar sodu jest magazynowany w skórze w połączeniu z glikozoaminoglikanami, w stężeniu 180-190 mEq/l, nie wykazując aktywności osmotycznej [52], może zrewolucjonizować nasze spojrzenie na gospodar-

kę sodową i pozwolić na ustalenie w przyszłości nowych metod terapeutycznych.

W związku z powyższym aby zmniejszyć zgubne efekty nadciśnienia tętniczego i przewodnienia należy:

- ustalić optymalną „suchą” masę ciała pacjenta,
- ograniczyć podaż soli w diecie: *Kayikcioglu* z zespołem wykazali, że po wprowadzeniu ograniczenia spożycia NaCl do 5 g/dobę wśród 190 chorych dializowanych uzyskano identyczne wartości ciśnienia tętniczego jak w grupie kontrolnej przy znacznie mniejszym zapotrzebowaniu na leki (7% vs 42%), ponadto zmniejszyły się przyrosty masy ciała w okresie międzydializacyjnym, epizody hipotensji śróddializacyjnej, a także masa lewej komory [30].
- zmniejszyć ilość NaCl stosowanego podczas zabiegów HD: zaleca się stosowanie stężonej glukozy w leczeniu śróddializacyjnej hipotonii i skurczów, a także jako płynu do wypełnienia i przepłukania układu dializacyjnego [44],
- modyfikować stężenie sodu w płynie dializacyjnym? Udowodniono, że nadciśnienie pierwotne jest związane z niewielkim wzrostem stężenia sodu w osoczu. W przypadku chorych dializowanych zarówno wysokie stężenie sodu w płynie dializacyjnym jak i profilowanie sodu, tak aby rozpocząć od wysokich jego stężeń powoduje dodatni bilans sodowy, większy wzrost masy ciała w okresie pomiędzy dializami i wyższe wartości ciśnienia tętniczego. Davenport wykazał na 469 pacjentach z 7 ośrodków, że niskie stężenie sodu w płynie dializacyjnym: 136,8 vs 140 mEq/l zmniejsza przewodnienie pomiędzy dializami, obniża ciśnienie tętnicze, a ponadto nie zwiększa ilości epizodów hipotonii śróddializacyjnej [10]. Optymalną metodą może być zastosowanie indywidualnego stężenia sodu dla każdego pacjenta (wyliczonego na podstawie średniej z 3 pomiarów stężenia Na przed dializą). W brazylijskim badaniu powyższa metoda pozwoliła na zmniejszenie pragnienia, przewodnienia w okresie pomiędzy zabiegami HD, hipotensji śróddializacyjnej i wartości ciśnienia tętniczego [12].

Aktywność współczulna

Już w najwcześniejszych stadiach przewlekłej choroby nerek dochodzi do nadaktywności układu współczulnego [8]. Nowe spojrzenie na ten fakt rzuciło odkrycie enzymu produkowanego przez nerkę: renalazy, która uczestniczy w katabolizmie katecholamin [33]. Wiadomo, że stężenie katecholamin jest związane ze śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów dializowanych [59]. Należałoby się więc spodziewać pozytywnego efektu beta-blokerów (szczególnie nowszych, pozabawionych części działań niepożądanych) na twarde punkty końcowe sercowo-naczyniowe. Istnieje niewielkie badanie (na 114 pacjentach), które udowadnia to dla karwedilolu [7]. Niestety wg USRDS jedynie ok. 20% pacjentów jest leczonych beta-blokerem [3]. Prawdopodobnie jest jednak, że zwiększenie zużycia tych leków mogłoby wyrzucić korzystny efekt na zmniejszenie śmiertelności sercowo-naczyniowej.

Tabela I
Śmiertelność chorych hemodializowanych w różnych rejonach geograficznych.
Mortality on hemodialysis in different parts of the world.

Rejon	Roczna śmiertelność pacjentów hemodializowanych (%)	RR zgonu*
USA	22	3,78
Europa	16	2,84
Japonia	7	1,00

*skorygowane dla wieku, płci, rasy, choroby wieńcowej, niewydolności serca, innych chorób serca, cukrzycy, chorób płuc, duszności, palenia tytoniu, nowotworu, krwawienia z przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej, WZW B i C, chorób neurologicznych, chorób psychiatrycznych, nawracającego zapalenia tkanek miękkich i zaburzeń widzenia

Rodzaj dializoterapii

Wydaje się, że również czas rozpoczęcia i rodzaj dializoterapii może mieć wpływ na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Najnowsze badanie, dotyczące czasu rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, IDEAL (*Initiating Dialysis Early and Late Study*) pokazuje, że zarówno przy eGFR w zakresie 10-14 ml/min/1,73m², jak i 5-7 ml/min/1,73m² wyniki są podobne. Wśród 828 pacjentów zrandomizowanych do badania nie było różnicy w ilości zdarzeń sercowo-naczyniowych, a także infekcji czy innych powikłań HD [9]. Przy istnieniu dowodów na znaczne pogorszenie jakości życia chorych i spadek funkcji poznawczych, szczególnie w populacji osób w podeszłym wieku [32], wydaje się, że przy braku objawów klinicznych mocniejszy wcześniej rozpoczęcie dializ nie powoduje zmniejszenia chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zagadnienie wpływu rodzaju leczenia nerkozastępczego na twarde punkty końcowe sercowo-naczyniowe jest również skomplikowane. Kilkanaście lat temu uważano, że dializa otrzewnowa (PD) oferuje lepsze przeżycie pacjentom. Jednym z pierwszych badań porównujących przeżycie chorych hemodializowanych vs dializowanych otrzewnowo ze stanem ogólnym pacjenta było CHOICE (*Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease*). Wykazało ono, iż chorzy dializowani otrzewnowo są obciążeni znacznie mniejszą ilością chorób współistniejących, co prawdopodobnie miało wpływ na ich lepsze przeżycie [26]. W większości nowych badań ryzyko zgonu jest niższe dla PD w krótkim okresie po rozpoczęciu dializ. Dane australijskie z lat 1997-2007 pokazują lepsze przeżycie dializowanych otrzewnowo podczas pierwszego roku leczenia (HR 0.89), z następnym wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 1.33) [28]. Najnowsze badanie ze Stanów Zjednoczonych (kohorta 98 875 pacjentów, z tego 6 337 dobranych par PD-HD) pokazuje niższą o 8% śmiertelność całkowitą dla PD vs HD, natomiast lepsze przeżycie pacjentów starszych oraz z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą dla hemodializ [56]. Wyższe wyniki mogą sugerować rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego za pomocą dializy otrzewnowej, a następnie przejście na hemodializę jako najlepszy sposób leczenia.

Nie należy oczywiście zapominać, że najbardziej optymalnym sposobem dializo-

terapii jest dializa domowa. Dane opublikowane przez *Kjellstrand* i wsp. pokazują, że przeżycie chorych leczonych w domu jest trzykrotnie wyższe w porównaniu do leczonych w stacji dializ i w grupie wiekowej 45-64 lata zbliża się do przeżycia pacjentów po zabiegu przeszczepienia nerki [31].

Zaburzenia gospodarki lipidowej

Wydawałoby się, że inhibitory reduktazy HMG-CoA (3hydrokso-3metylo-glutarylokoenzymu A) są idealnym lekiem w PChN. Pacjenci najczęściej umierają z przyczyn sercowo-naczyniowych, dyslipidemia jest wśród nich rozpowszechniona, a statyny zmniejszają śmiertelność sercowo-naczyniową właśnie poprzez leczenie aterogennej dyslipidemii - w związku z powyższym powinny zmniejszać ją również w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Niestety prosta logika tego twierdzenia została częściowo obalona poprzez dwa badania: 4D (*Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie*) [55] i AURORA (*A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events*) [15]. Zastosowanie statyn w obu badaniach (atorwastatyna w dawce 20 mg i rosuvastatyna w dawce 10 mg) nie przyniosło spodziewanego zmniejszenia ilości zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Aurora to w mitologii rzymskiej Jutrzenka. Legenda głosi, że była nieprzewidyująca i prosząc o życie wieczne dla swojego kochanka zapomniała poprosić o dar młodości, wskutek czego stała się on nieśmiertelnym starcem. Równie nieprzewidywalna bywa medycyna, dlatego nie należy jeszcze „skreślać” statyn z listy leków stosowanych w schyłkowej niewydolności nerek. W analizie *post-hoc* badania 4D: *4D High-LDL Study* przedstawionej podczas kongresu ERA-EDTA w Berlinie wykazano zmniejszenie ilości zdarzeń sercowo-naczyniowych za pomocą atorwastatyny dla pacjentów z wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL powyżej 145 mg/dl. Możliwe więc, że musimy jedynie zmodyfikować wskazania do stosowania statyn, a nie przestać je używać.

Niedokrwistość

Wiele innych czynników ma wpływ na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Należą tu między innymi niedokrwistość [37], zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej [51], stan zapalny [41], rodzaj dostępu naczyniowego [40], a także niedoceniane do tej pory bezdech senny i zaburzenia snu [14, 36] czy

depresja [34].

W tych dziedzinach również czekało na nas kilka niespodzianek. Nowego schematu leczenia niedokrwistości nerkopochodnej nauczyły nas badania CHOIR (*Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency*) [47] i CREATE (*Cardiovascular Risk Reduction in Early Anemia Treatment with Epoetin Beta*) [13], a przede wszystkim TREAT (*Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*), który objął 4 038 pacjentów, był kontrolowany *placebo* i niestety nie udowodnił zmniejszenia ilości zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie leczonej, a wykazał większą ilość zdarzeń mózgowo-naczyniowych [39]. W zaleceniach KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), które mają ukazać się w 2011 roku docelowym stężeniem hemoglobiny będzie prawdopodobnie wartość 10-12 g/dl, z zaleceniem aby nie przekraczać 12,5 g/dl [57].

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej

Już w 1998 roku udowodniono, że wysokie stężenie fosforanów jest związane z nadmiernym ryzykiem sercowo-naczyniowym u chorych dializowanych [5]. Zagadnienie jest niezmiernie skomplikowane i obejmuje zarówno aktywną postać witaminy D, wapń wewnątrzkomórkowy, czynnik wzrostu fibroblastów 23 (którego stężenie pozwala przewidywać ryzyko zgonu chorych dializowanych) [21] i klotho. Duże nadzieje wiąże się więc z leczeniem witaminą D i w tym kontekście nieco rozczarowujące jest badanie DOPPS, w którym śmiertelność była niższa u chorych przyjmujących witaminę D przy braku skorygowania dla chorób współistniejących, ale po skorygowaniu okazała się być taka sama. Co więcej przeżycie pacjentów było takie same w ośrodkach przepisywujących więcej (25 percentyl) i mniej (75 percentyl) witaminy D - RR=0,99, 0,94-1,04 [50]. Zagadnienie pozostaje otwarte, tym bardziej, że ostatnio opublikowana metaanaliza obejmująca badania przeprowadzone wśród pacjentów hemodializowanych wykazała niewielkie zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego związane z suplementacją witaminy D [54].

Pozostałe problemy pokazują jak ważna jest holistyczna opieka nad pacjentem dializowanym. Występowanie depresji np. koreluje z kilkukrotnie większym ryzykiem zgonu wśród leczonych nerkozastępczo [34]. Udowodniono również, że m. in. wsparcie społeczne oraz duchowość definiowana jako istotna rola wiary w życiu chorego są związane z lepszym przeżyciem pacjentów [48].

Zakończenie

W nefrologii niewiele jest badań interwencyjnych. Przeważają badania obserwacyjne, dlatego większość zaleceń bazuje de facto na opiniach ekspertów. W związku z tym, próbując zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe chorych dializowanych, musimy wykazać się pewną elastycznością i indywidualizować postępowanie terapeutyczne. Dotyczy to nawet docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Zwłaszcza w nefrologii nie jest bowiem możliwe to, co postulował na swoim albumie *Frank Zappa - One Size Fits All*.

Piśmiennictwo

1. **Agarwal R.**: Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension* 2010, 55, 762.
2. **Agarwal R., Alborzi P., Satyan S., Light R.P.**: Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009, 53, 500.
3. **Bakris G.L., Hart P., Ritz E.**: Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006, 70, 1905.
4. **Bleyer A.J., Russell G.B., Satko S.G.**: Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999, 55, 1553.
5. **Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K.**: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 31, 607.
6. **Brilla C.G., Maisch B., Zhou G., Weber K.T.**: Hormonal regulation of cardiac fibroblast function. *Eur. Heart J.* 1995, 16 Suppl C, 45.
7. **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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003, 41, 1438.
8. **Converse R.L., Jr., Jacobsen T.N., Toto R.D. et al.**: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* 1992, 327, 1912.
9. **Cooper B.A., Branley P., Bulfone L., et al.**: A Randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2010, doi: 10.1056/NEJMoa1000552.
10. **Davenport A.**: Audit of the effect of dialysate sodium concentration on inter-dialytic weight gains and blood pressure control in chronic haemodialysis patients. *Nephron Clin. Pract.* 2006, 104, c120.
11. **de Jager D.J., Grootendorst D.C., Jager K.J. et al.**: Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009, 302, 1782.
12. **de Paula F.M., Peixoto A.J., Pinto L.V. et al.**: Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004, 66, 1232.
13. **Druke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al.**: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 2071.
14. **Elder S.J., Pisoni R.L., Akizawa T. et al.**: Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 998.
15. **Fellstrom B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. et al.**: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2009, 360, 1395.
16. **Ferrari P.**: Rostafuroxin: An ouabain-inhibitor counteracting specific forms of hypertension. *Biochim. Biophys. Acta* 2010, doi:10.1016/j.bbadis.2010.01.009.
17. **Frohlich E.D.**: The salt conundrum: a hypothesis. *Hypertension* 2007, 50, 161.
18. **Goodkin D.A., Young E.W., Kurokawa K. et al.**: Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 44, 16.
19. **Gross E., Rothstein M., Dombek S., Juknis H.I.**: Effect of spironolactone on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in oligo-anuric hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 46, 94.
20. **Gross M.L., Ritz E.**: Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia—beyond coronary heart disease. *Semin. Dial.* 2008, 21, 308.
21. **Gutierrez O.M., Mannstadt M., Isakova T. et al.**: Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359, 584.
22. **Heerspink H.J., Ninomiya T., Zoungas S. et al.**: Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009, 373, 1009.
23. **Herzog C.A.**: Cardiac arrest in dialysis patients: approaches to alter an abysmal outcome. *Kidney Int. Suppl.* 2003, S197.
24. **Herzog C.A., Mangrum J.M., Passman R.**: Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin. Dial.* 2008, 21, 300.
25. **Hussain S., Dreyfus D.E., Marcus R.J. et al.**: Is spironolactone safe for dialysis patients? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 2364.
26. **Jaar B.G., Coresh J., Plantinga L.C. et al.**: Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 2005, 143, 174.
27. **Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al.**: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359, 2417.
28. **Johnson D.W., Dent H., Hawley C.M. et al.**: Association of dialysis modality and cardiovascular mortality in incident dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 4, 1620.
29. **Kalantar-Zadeh K., Regidor D.L., Kovesdy C.P. et al.**: Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation* 2009, 119, 671.
30. **Kayikcioglu M., Tumuklu M., Ozkahya M. et al.**: The benefit of salt restriction in the treatment of end-stage renal disease by haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 956.
31. **Kjellstrand C.M., Buoncristiani U., Ting G. et al.**: Short daily haemodialysis: survival in 415 patients treated for 1006 patient-years. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 3283.
32. **Kurella Tamura M., Covinsky K.E., Chertow G.M. et al.**: Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 1539.
33. **Li G., Xu J., Wang P. et al.**: Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of renin. *Circulation* 2008, 117, 1277.
34. **Lopes A.A., Bragg J., Young E. et al.**: Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int.* 2002, 62, 199.
35. **Mark P.B., Johnston N., Groenning B.A. et al.**: Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int.* 2006, 69, 1839.
36. **Merlino G., Piani A., Dolso P. et al.**: Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 184.
37. **Messana J.M., Chuang C.C., Turenne M. et al.**: Association of quarterly average achieved hematocrit with mortality in dialysis patients: a time-dependent comorbidity-adjusted model. *Am. J. Kidney Dis.* 2009, 53, 503.
38. **Myerburg R.J., Castellanos A.**: Emerging paradigms of the epidemiology and demographics of sudden cardiac arrest. *Heart Rhythm* 2006, 3, 235.
39. **Pfeffer M.A., Burdman E.A., Chen C.Y. et al.**: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 2019.
40. **Pisoni R.L., Young E.W., Mapes D.L. et al.**: Vascular access use and outcomes in the U.S., Europe, and Japan: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol. News Issues* 2003, 17, 38.
41. **Qureshi A.R., Alvestrand A., Divino-Filho J.C. et al.**: Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13 Suppl 1, S28.
42. **Ritz E., Dikow R., Morath C., Schwenger V.**: Salt—a potential 'uremic toxin'? *Blood Purif.* 2006, 24, 63.
43. **Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp.**: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2005. Gdańsk, 2006.
44. **Santos S.F., Peixoto A.J.**: Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 522.
45. **Saudan P., Mach F., Perneger T., et al.**: Safety of low-dose spironolactone administration in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 2359.
46. **Schoner W., Scheiner-Bobis G.**: Role of endogenous ouabain and cardiomyopathy in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 2723.
47. **Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al.**: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 2085.
48. **Spinale J., Cohen S.D., Khetpal P. et al.**: Spirituality, social support, and survival in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 1620.
49. **Stella P., Manunta P., Mallamaci F. et al.**: Endogenous ouabain and cardiomyopathy in dialysis patients. *J. Intern. Med.* 2008, 263, 274.
50. **Tentori F., Albert J.M., Young E.W. et al.**: The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 963.
51. **Tentori F., Blayney M.J., Albert J.M. et al.**: Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2008, 52, 519.
52. **Titze J., Ritz E.**: Salt and its effect on blood pressure and target organ damage: new pieces in an old puzzle. *J. Nephrol.* 2009, 22, 177.
53. **U.S. Department of Health and Human Services.** The National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.: United States Renal Data System. Excerpts from USRDS 2009 Annual Data Report. *Am. J. Kidney Dis.* 2010, 55, S1.
54. **Wang L., Manson J.E., Song Y., Sesso H.D.**: Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann. Intern. Med.* 2010, 152, 315.
55. **Wanner C., Krane V., Marz W. et al.**: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2005, 353, 238.
56. **Weinhandl E.D., Foley R.N., Gilbertson D.T. et al.**: Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 21, 499.
57. **Więcek A.**: Anemia: To TREAT or not to TREAT—that is the question. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010, 6, 254.
58. **Zager P.G., Nikolic J., Brown R.H. et al.**: "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int.* 1998, 54, 561.
59. **Zoccali C., Mallamaci F., Parlongo S. et al.**: Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002, 105, 1354.