

Migotanie przedsionków a przewlekła choroba nerek

Atrial fibrillation and chronic kidney disease

Piotr Dąbrowski¹, Katarzyna Mizia-Stec², Jerzy Chudek¹

¹Katedra i Zakład Patofizjologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

²Katedra i Klinika Kardiologii WOZ, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

WSTĘP

Migotanie przedsionków (AF) należy do najczęstszych nadkomorowych zaburzeń rytmu serca [1]. Zaburzenie to wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i nagłego zgonu. Szczególnie niebezpieczne jest napadowe AF, które najczęściej ustępuje samoistnie lub z czasem przekształca się w utrwalone AF bez tendencji do spontanicznego powrotu rytmu zatokowego [2–4]. U osób z przewlekłą chorobą nerek (PChN) napadowe AF najczęściej pojawia się podczas dializoterapii.

Częstość występowania AF w populacji ogólnej szacuje się na 1–2%. Wraz z wiekiem obserwuje się narastanie częstości występowania tego zaburzenia rytmu (z 0,5% w 40–50 rż. do 5–15% w 80 rż.) [1]. Innymi czynnikami ryzyka wystąpienia AF są: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca i niewydolność lewej komory [5]. Częstość występowania AF u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek jest znacznie wyższa niż w populacji ogólnej — wynosi 7–27% (tab. 1). Również w tej grupie chorych częstość rośnie wraz z wiekiem. Istotne znaczenie ma również czas leczenia nerko zastępczego. Najwyższą częstość występowania AF (27%) stwierdzono w populacji badanej przez Genovesi i wsp. [6]. Populacja ta była znacznie starsza ($66,6 \pm 13,4$ roku) w porównaniu z innymi badanymi grupami i charakteryzowała się najdłuższym czasem dializoterapii (76 ± 84 miesięcy). Badania prospektywne wykazały, że zapadalność na AF w populacji dializowanych wynosi od 1 do 3,1/100 osób/rok [7, 8].

CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW U CHORYCH DIALIZOWANYCH

Czynniki mogące sprzyjać występowaniu AF u chorych dializowanych zestawiono w tabeli 2. Analiza wieloczynniko-

wa ogranicza liczbę niezależnych czynników ryzyka rozwoju AF (tab. 3) [6, 8–12]. Wydaje się również, że gwałtowne zmiany stężeń elektrolitów, zwłaszcza potasu, występujące podczas hemodializoterapii, sprzyjają występowaniu epizodów AF [7, 13, 14]. Co ciekawe, dwa istotne czynniki ryzyka AF w populacji ogólnej — nadciśnienie tętnicze i cukrzyca — wydają się mieć mniejsze znaczenie u chorych dializowanych [1, 15].

PATOGENEZA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW W PRZEWLEKŁEJ CHOROBIE NEREK

Postępująca PChN powoduje liczne zaburzenia metaboliczne i zmiany anatomiczne w układzie sercowo-naczyniowym. Zwiększona wołemia, obserwowana zwłaszcza u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, przyczynia się do przeciążenia objętościowego i przerostu lewej komory, co z kolei prowadzi do wzrostu ciśnienia w obrębie przedsionków, ich rozciągnięcia i powoduje ich strukturalno-elektryczną przebudowę [16–20]. Ponadto obserwowane poszerzenie żył płucnych, szczególnie ich ujść, stanowi istotny czynnik sprzyjający rozwojowi AF w tej grupie chorych [16, 21].

Towarzyszący PChN nasilony stres oksydacyjny, uogólniony proces zapalny oraz toksemia i zaburzenia wapniowo-fosforanowe są przyczyną przyspieszonego rozwoju miażdżycy. Zmniejszona podatność zmienionych miażdżycowo tętnic zwiększa obciążenie wstępne i następcze, co sprzyja rozwojowi przerostu lewej komory i włóknienia mięśnia sercowego. Może to doprowadzić do zmian w układzie bodźcoprzewodzącym i powstawania pobudzeń ektopowych [22–25]. Dodatkowo hemodializa *per se* nasila stan zapalny i stres oksydacyjny, a tym samym staje się elementem „błędnego koła” [26, 27].

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jerzy Chudek, prof. SUM, Katedra i Zakład Patofizjologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 18, 40–752 Katowice, e-mail: chj@poczta.fm

Praca wpłynęła: 22.06.2010 r. Zaakceptowana do druku: 23.06.2010 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Tabela 1. Podsumowanie badań dotyczących rozpowszechnienia migotania przedsionków u osób ze schyłkową niewydolnością nerek

Badanie	Badana grupa	Wiek (lata)	Czas leczenia nerkozastępczego (miesiące)	Metoda wykrywania AF	Częstość AF	Zapadalność na AF
Genovesi i wsp.	488 HD	67 ± 13,4	76 ± 84,3	Standardowe EKG	27% Napadowe: 3,5% Przetrwałe: 9,6% Utrwalone: 13,9%	BD
Fabbian i wsp.	316 HD	63 ± 12	69 ± 71	Standardowe EKG	Utrwalone 23%	BD
Vazquez i wsp.	190 HD	60 ± 16,6	68 ± 100	BD	13,6% Przetrwałe: 4,2% Utrwalone: 9,4%	BD
Atar i wsp.	275 HD	49 ± 15,8	67 ± 51	12-odprowadzeniowe EKG	10,9% Napadowe: 7,3% Przetrwałe lub utrwalone: 3,6%	BD
Abe i wsp.	72 HD	58 ± 13	BD	Holter	7% Przetrwałe: 3% Napadowe: 4%	BD
Abbott i wsp.	3374 HD 50,2% PD 49,8%	59 ± 15,9	BD	Standardowe EKG	BD	12,5/1000 pacjentów rocznie (hospitalizacja z powodu AF)
Vazquez-Ruiz de Castroviejo i wsp.	164 HD	BD	BD	EKG	BD	3,1/100 pacjen- tów na rok
Ansari i wsp.	106 HD	BD	BD	BD	BD	1/100 pacjen- tów na rok (epizody objawowego AF)
Acar i wsp.	183 HD	52 ± 17	41 ± 39	12-odprowadzeniowe EKG	13,1% Napadowe: 3,8% Przetrwałe: 1,1% Utrwalone: 8,2%	BD

AF — migotanie przedsionków; HD — hemodializa; PD — dializa otrzewnowa; BD — brak danych

Zaobserwowano, że incydenty napadowego AF występują przede wszystkim w ostatnich 2 godzinach hemodializy, czyli wtedy, gdy stężenie potasu osiąga najniższą wartość. Dlatego też gwałtowne zmiany stężenia potasu występujące w trakcie hemodializy wydają się czynnikiem predisponującym do występowania napadowego AF [7, 13, 14].

Innym mechanizmem uczestniczącym w arytmogenicznym przebudowie mięśnia sercowego u chorych z przewlekłą chorobą nerek jest wzrost aktywności tkankowych układów renina-angiotensyna (RA). Aktywacja tych układów odgrywa rolę pośrednią poprzez wpływ na opór obwodowy i obciążenie lewej komory, zwiększenie ciśnienia w przedsionkach oraz bezpośrednio poprzez stymulację włókien i zaburzenie funkcji kanałów jonowych pod wpływem angioten-

syny II [28–31]. Wszystkie te zmiany prowadzą do strukturalnej i elektrycznej przebudowy sprzyjającej wystąpieniu AF [28, 32, 33]. Pośrednim dowodem jest też istotnie mniejsze ryzyko pojawienia się AF u pacjentów stosujących inhibitory receptora typu 1 dla angiotensyny II (sartany) [34].

Wzmocniona aktywacja układu współczulnego jest kolejnym ogniwem patogenetycznym rozwoju AF u pacjentów z PChN [35, 36].

Jak wspomniano, zmniejszone stężenie albumin i cholesterolu frakcji HDL jest czynnikiem ryzyka wystąpienia AF u osób ze schyłkową PChN (tab. 2). Uważa się, że nie tylko stan zapalny, ale również nasilony katabolizm, prowadząc do obniżonego stężenia albumin, mogą przyczyniać się do nasilonej przebudowy ściany przedsionków, co stanowi podłoże do rozwoju AF [8, 10, 12].

Tabela 2. Czynniki związane z rozwojem migotania przedsionków u osób ze schyłkową niewydolnością nerek

Wiek [6, 10–12, 65]
Choroba wieńcowa [6, 10, 65]
Nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym (niska frakcja wyrzutowa, powiększenie przedsionków, zwapnienia zastawek, przerost lewej komory) [6, 7, 9, 65]
Niewydolność serca [11]
Przewlekła obturacyjna choroba płuc [11]
Udar [6, 11]
Niedożywienie (niskie stężenie albumin, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL) [10, 12, 65]
Obwodowa choroba naczyń [10]
Wtórna nadczynność przytarczyc [7]
Zły stan funkcjonalny (niski wskaźnik Karnofsky'ego) [10]
Niskie skurczowe ciśnienie tętnicze przed dializą [11]
Metoda leczenia nerkozastępczego (częściej w HD) [11]
Czas trwania leczenia nerkozastępczego [6]
Ostry obrzęk płuc [6]
Wada zastawkowa serca [6]
Nadciśnienie tętnicze [65]

HD — hemodializa

Tabela 3. Niezależne czynniki rokownicze rozwoju migotania przedsionków u osób ze schyłkową niewydolnością nerek w analizie wielowymiarowej

Wiek [6, 11, 12, 65]
Choroba wieńcowa [11, 15]
Poszerzenie lewego przedsionka [6]
Poszerzenie prawego przedsionka [9, 11]
Czas trwania dializoterapii [6]
Zły stan funkcjonalny (niski wskaźnik Karnofsky'ego) [10]
Niskie skurczowe ciśnienie tętnicze przed dializą [11]
Metoda leczenia nerkozastępczego (częściej w HD) [11]

HD — hemodializa

RYZIKO EPIZODÓW ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH U CHORYCH Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW I PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

Udar niedokrwienny mózgu stanowi najpoważniejsze powikłanie AF. Większość dotychczasowych badań wskazuje, że AF zwiększa i tak już wysokie ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów hemodializowanych oraz jest istotnym czynnikiem ryzyka nagłego zgonu. Vasquez i wsp. [37] wykazali, że AF u pacjentów hemodializowanych zwiększa 9,8-krotnie ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego oraz 1,72-krotnie ryzyko zgonu. Z raportu *US Renal Data System* (USRDS) wynika, że obecność AF u pacjentów ze schyłkową PChN zwiększa 1,8-krotnie ryzyko wystąpienia

udaru niedokrwiennego mózgu [38]. W innym badaniu szacowano roczną częstość incydentów zakrzepowo-zatorowych na około 24% u pacjentów hemodializowanych z AF w porównaniu z 5% u chorych z rytmem zatokowym, co dawało 4,6-krotny wzrost ryzyka względnego [11]. Natomiast Genova i wsp. [39] nie zaobserwowali podwyższonego ryzyka udaru związanego z AF u hemodializowanych pacjentów, jednak obecność tego schorzenia wiązała się z 65-procentowym wzrostem ryzyka zgonu u tych chorych.

Do oceny zagrożenia udarem mózgu i innymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi powszechnie stosuje się skalę *Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke* (CHADS₂). Uzyskanie 6 punktów w tej skali oznacza, że pacjent ma w wywiadzie niewydolność serca (1 pkt), nadciśnienie tętnicze (1 pkt), wiek > 75 lat (1 pkt), cukrzycę (1 pkt) i udar lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) (2 pkt). Takie osoby charakteryzują się najwyższym ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu — 18,2% rocznie [1, 40]. Warto pamiętać, że doustny antykoagulant należy stosować u wszystkich chorych z jakimkolwiek czynnikiem dużego ryzyka (udar mózgu, TIA, incydent zatorowy w wywiadzie, zwężenie zastawki mitralnej, sztuczna zastawka mitralna) lub więcej niż 1 czynnikiem ryzyka umiarkowanego, które uwzględnia powyższa skala CHADS₂. Równocześnie zastosowanie doustnej antykoagulacji należy rozważyć u wszystkich chorych, u których punktacja w skali CHADS₂ wynosi 1 pkt, a tym samym wskazania do jej stosowania są bardzo szerokie. U chorych z PChN często występują elementy ryzyka zakrzepowo-zatorowego uwzględniane w obowiązującej skali ryzyka (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca), co stanowi wskazanie do leczenia przeciwzakrzepowego. Równocześnie sama skala CHADS₂ nie uwzględnia PChN [40]. Należy podkreślić fakt, że wśród osób ze schyłkową PChN i AF większość nie uzyskuje 6 pkt w skali CHADS₂, a ryzyko udaru jest bardzo wysokie i wynosi 17,4–24,0% rocznie [12, 38]. Ryzyko to jest zatem zbliżone do obserwowanego u chorych z maksymalną punktacją skali CHADS₂. Należy zatem przyjąć, że skala CHADS₂ nie doszacowuje rzeczywistego ryzyka udaru u chorych z PChN.

LECZENIE MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW U CHORYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

W zaleceniach dotyczących leczenia AF nie ujęto wskazówek dotyczących terapii u pacjentów z zaawansowaną PChN, ponieważ nie przeprowadzono dotychczas żadnego dużego randomizowanego badania oceniającego skuteczność i korzyści z terapii doustnymi antykoagulantami w tej grupie chorych. Zaledwie kilka badań poruszało problematykę stosowania kumaryn u pacjentów hemodializowanych. I tak, Vázquez i wsp. [41] zaobserwowali u chorych dializowanych znacznie wyższą częstość występowania powikłań krwotocznych, która wynosiła 26% rocznie u osób stosujących doustną antykoagulację, 16% u stosujących terapię przeciwpltkową i 11% u chorych niestosujących leczenia antykoagula-

Tabela 4. Czynniki przemawiające za lub przeciw wdrożeniu leczenia przeciwzakrzepowego u osób z migotaniem przedsionków i schyłkową niewydolnością nerek

Za	Przeciw
Wszczepiona sztuczna zastawka	Czynna choroba wrzodowa
Stenoza mitralna	Marskość wątroby
Przebyty udar, przemijający atak niedokrwienny lub zator obwodowy	Brak współpracy pacjenta
Cewnik centralny	Pacjent dializowany na przetocze tętniczo-żylny
Dłuższy oczekiwany czas przeżycia	Przebyty udar krwotoczny
Niewydolność lewej komory serca	Tętniaki tętnic mózgowych
Cukrzyca typu 2	Przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego lub dróg moczowo-płciowych
	Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (> 180/100 mm Hg)
	Zaburzenia krzepnięcia
	Alkoholizm
	Przewlekłe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych
	Stany sprzyjające urazom głowy: padaczka, upadki
	Demencja
	Psychozy
	Choroba nowotworowa lub inna choroba w stadium terminalnym

cyjnego i przeciwplatekowego. Jednak żaden z epizodów krwawienia nie był śmiertelny. Natomiast retrospektywne badanie obejmujące 41 425 pacjentów hemodializowanych przyjmujących warfarynę, klopidogrel lub/i kwas acetylosalicylowy (ASA) oraz 24 740 chorych hemodializowanych nieleczonego wymienionymi lekami wykazało, że w 5-letniej obserwacji stosowanie wymienionych leków wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu — warfaryna: HR 1,27; 1,18–1,37; klopidogrel: HR 1,24; 1,13–1,35; ASA: HR 1,06; 1,01–1,11 [42]. Z kolei retrospektywna analiza USRDS ujawniła istotnie niższy 3-letni skumulowany wskaźnik śmiertelności u hemodializowanych osób z AF stosujących kumaryny w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi antykoagulantów (33% v. 56%) [43]. W jednym z badań przyjmowanie doustnego antykoagulantu lub ASA w grupie 430 przewlekle dializowanych pacjentów wiązało się z 8,3-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru mózgu niezależnie od tego, czy u tych osób było obecne AF [44].

U osób hemodializowanych w celu zapobiegania krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym powszechnie stosuje się heparynę niefrakcjonowaną i heparyny drobnocząsteczkowe [45]. Wydaje się, że stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych lub heparynoidów (danaparoid) bądź inhibitorów trombiny (argatroban) może stanowić alternatywę dla stosowania doustnych antykoagulantów. Niestety większość badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tych leków nie obejmowało pacjentów z PChN. Natomiast te, do których włączano osoby hemodializowane, obejmowały stosunkowo niewielką liczbę chorych, którym lek podawano przez krótki czas. Część z nich wykazała niski odsetek powi-

kłań krwotocznych, podczas gdy w innych obserwowano wysoki odsetek śmiertelnych krwawień [46–50]. Należy również zaznaczyć, że w przypadku stosowania tych leków u osób z PChN istnieje tendencja do akumulacji, co w znacznym stopniu może powodować trudności w ustaleniu optymalnej dawki leku [46–48]. Nie bez znaczenia pozostaje również problem dość wysokich kosztów terapii heparynami drobnocząsteczkowymi w porównaniu z doustnymi antykoagulantami.

Opracowana w 2010 roku nowa skala oceny ryzyka krwawień HAS-BLED (*Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly*) (> 65), *Drugs/alcohol concomitantly*) [51] zastąpiła wcześniej stosowaną OBRI (*Outpatient Bleeding Risk Index*) [52]. Skala ta uwzględnia „nieprawidłową funkcję nerek” definiowaną jako leczenie nerkozastępcze (dializoterapię, stan po przeszczepie) lub stężenie kreatyniny w surowicy co najmniej 200 $\mu\text{mol/l}$, co jest określeniem mało precyzyjnym i może odpowiadać 3 lub 4 stadium PChN w zależności od wieku i płci pacjenta. Skala ta klasyfikuje większość chorych dializowanych z AF do grupy wysokiego ryzyka ze względu na powszechne współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i wiek (często > 65 lat) tej grupy pacjentów.

W leczeniu AF obowiązują standardy postępowania zalecane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne [1]. Biorąc jednak pod uwagę przedstawione powyżej dane dotyczące incydentów zakrzepowo-zatorowych i krwawień w PChN [12, 41, 53–57] najwłaściwszym rozwiązaniem pozostaje indywidualizacja leczenia poprzedzona oceną ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego i powikłań krwotocz-

nych. W przypadku gdy prawdopodobieństwo udaru jest znaczne, a ryzyko wystąpienia krwawienia akceptowalne, chory powinien otrzymywać doustną antykoagulację. W tabeli 4 przedstawiono czynniki, które przemawiają za lub przeciw wdrożeniu leczenia przeciwwzakrzepowego i mogą stanowić wskazówkę dla podejmowanej terapii przeciwwzakrzepowej. Z pewnością problematyka leczenia AF w grupie chorych hemodializowanych nadal pozostaje otwarta i wymaga przeprowadzenia randomizowanych badań.

Ważnym aspektem terapii AF jest podejmowanie prób przywrócenia rytmu zatokowego. W tym celu zasadne jest zastosowanie kardiowersji elektrycznej lub farmakologicznej. Skuteczne przywrócenie rytmu zatokowego obserwuje się po zastosowaniu propafenonu, amiodaronu lub ibutilidu [58, 59]. Należy jednak unikać stosowania propafenonu u osób z przerostem lewej komory i niewydolnością serca [1, 59], a ibutilidu u osób z hipokaliemią lub/i hipomagnezemią ze względu na możliwe działanie proarytmogenne [58, 60]. Niestety brakuje randomizowanych badań u chorych dializowanych, co uniemożliwia ocenę skuteczności takiego postępowania. W leczeniu osób z nawracającym AF można stosować zabiegi elektroablacji [61]. Według ostatnio opublikowanych danych skuteczność ablacji w leczeniu AF w populacji ogólnej jest zbliżona do skuteczności farmakoterapii [62]. Jednak w przypadku subpopulacji chorych z przewlekłą niewydolnością nerek nie ma danych typu *Evidence Based Medicine* na ten temat.

U osób, u których nie można uzyskać powrotu rytmu zatokowego, pozostaje jedynie kontrola częstotliwości rytmu komór. W leczeniu należy stosować beta-adrenolityki (z wyjątkiem hydrofilnych — atenololu, sotalolu i nadololu) i krótko działających antagonistów wapnia. Trzeba unikać stosowania digoksyny ze względu na zaburzoną farmakokinetykę tego leku u chorych z PChN i możliwość przedawkowania. Należy pamiętać, że preparaty długo działających antagonistów wapnia mogą również powodować bradykardię, hipotonię i pogłębiać hiperkaliemię [58, 63]. U osób dializowanych zastosowanie leków wydłużających odstęp QT (amiodaron, sotalol) może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca o charakterze *torsade de pointes* [63].

W nowelizacji zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2010 roku uwzględniono wyniki nowych badań klinicznych dotyczących stosowania dronedaronu [1]. Dronedaron może być stosowany w zapobieganiu nawrotom AF. Zaletą leku jest skuteczność zbliżona do skuteczności sotalolu, równocześnie przy istotnie niższym ryzyku udaru mózgu i redukcji śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [64]. Ze względu na ograniczone działania niepożądane dronedaron stanowi skuteczną alternatywę w różnych formach AF [1]. Niestety, ze względu na nieprzeprowadzenie dotychczas badań klinicznych, stosowanie tego leku nie jest zalecane u pacjentów z towarzyszącą PChN (stadium 4 i 5).

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania u chorych z migotaniem przedsionków. Wytyczne dotyczące postępowania u chorych z migotaniem przedsionków. *Kardiologia Pol*, 2010; 68 (supl. VII): 487–566.
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 1998; 98: 946–952.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991; 2: 983–988.
4. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G et al. Characteristics, outcome and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe. *Stroke*, 2001; 32: 392–398.
5. Lévy S, Maarek M, Coumel P et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*, 1999; 99: 3028–3035.
6. Genovesi S, Pogliani D, Faini A et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2005; 46: 897–902.
7. Ansari N, Manis T, Feinfeld DA. Symptomatic atrial arrhythmias in hemodialysis patients. *Ren Fail*, 2001; 23: 71–76.
8. Vázquez-Ruiz de Castroviejo E, Sánchez-Perales C et al. Incidence of atrial fibrillation in hemodialysis patients. A prospective long-term follow-up study. *Rev Esp Cardiol*, 2006; 59: 779–784.
9. Acar G, Akcay A, Dogan E et al. The prevalence and predictors of atrial fibrillation in hemodialysis patients. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2010; 38: 8–13.
10. Fabbian F, Catalano C, Lambertini D et al. Clinical characteristics associated to atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 2000; 54: 234–239.
11. Abbott KC, Trespalacios FC, Taylor AJ et al. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol*, 2003; 4: 1.
12. Vázquez E, Sánchez-Perales C, Lozano C et al. Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J Cardiol*, 2003; 92: 868–871.
13. Harnett JD, Foley RN, Kent GM et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*, 1995; 47: 884–890.
14. Korzets A, Ori Y, Herman M. Serum potassium levels and atrial fibrillation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16: 1090.
15. Chen LY, Shen WK. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. *Heart Rhythm*, 2007; 4: 1–6.
16. Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Nattel S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. *J Interv Card Electrophysiol*, 2005; 13: 181–193.
17. Ravelli F. Mechano-electric feedback and atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol*, 2003; 82: 137–149.
18. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM et al. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int*, 1998; 54: 1720–1725.
19. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F et al. Left atrial volume in end-stage renal disease: a prospective cohort study. *J Hypertens*, 2006; 24: 1173–1180.
20. Varma R, Garrick R, McClung J et al. Chronic renal dysfunction as an independent risk factor for the development of cardiovascular disease. *Cardiol Rev*, 2005; 13: 98–107.
21. Liu T, Li G. Pulmonary vein dilatation: another possible crosslink between left atrial enlargement and atrial fibrillation? *Int J Cardiol*, 2008; 123: 193–194.

22. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K et al. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit*, 2003; 9: 225–229.
23. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2007; 115: 135–143.
24. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J*, 2006; 27: 136–149.
25. Irvanian S, Dudley SC. Oxidative stress in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rev*, 2006; 2: 247–254.
26. Vidt DG. Inflammation in renal disease. *Am J Cardiol*, 2006; 97: 20–27.
27. Wratten ML, Galaris D, Tetta C et al. Evolution of oxidative stress and inflammation during hemodialysis and their contribution to cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal*, 2002; 4: 935–944.
28. Yeyati NL, Adrogué HJ. Inappropriately high plasma renin activity accompanies chronic loss of renal function. *Am J Nephrol*, 1996; 16: 471–477.
29. Goette A, Staack T, Röcken C et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 1669–1677.
30. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1832–1839.
31. Wachtell K, Lehto M, Gerdtts E et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 712–719.
32. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J*, 2006; 27: 512–518.
33. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 2021–2028.
34. Madrid AH, Peng J, Zamora J et al. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004; 27: 1405–1410.
35. Koomans HA, Blankestijn PJ, Joles JA. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 524–537.
36. Chen J, Wasmund SL, Hamdan MH. Back to the future: the role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006; 29: 413–421.
37. Vazquez E, Sanchez-Perales C, Garcia-Garcia F et al. Atrial fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int*, 2009; 76: 324–330.
38. US Renal Data System: USRDS 2006 Annual Data Report. Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2006.
39. Genovesi S, Vincenti A, Rossi E et al. Atrial fibrillation and morbidity and mortality in a cohort of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2008; 51: 255–262.
40. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001; 285: 2864–2870.
41. Vázquez E, Sánchez-Perales C, García-Cortés MJ et al. Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anticoagulants? *Int J Cardiol*, 2003; 87: 135–139.
42. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R et al. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20: 872–881.
43. Abbott KC, Trespalacios FC, Taylor AJ et al. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol*, 2003; 4: 1–10.
44. Wiesholzer M, Harm F, Tomasec G et al. Incidence of stroke among chronic hemodialysis patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Nephrol*, 2001; 21: 35–39.
45. Kessler M, Canaud B, Pedrinii LC. European Best Practice Guidelines for Hemodialysis (Part 1). Section V: Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17: 63–71.
46. Lo DS, Rabbat CG, Clase CM. Thromboembolism and anticoagulant management in hemodialysis patients: a practical guide to clinical management. *Thromb Res*, 2006; 118: 385–395.
47. Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T et al. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2004; 43: 531–537.
48. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004; 126: 188–203.
49. George-Phillips KL, Bungard TJ. Use of low-molecular-weight heparin to bridge therapy in obese patients and in patients with renal dysfunction. *Pharmacotherapy*, 2006; 26: 1479–1490.
50. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW et al. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*, 2006; 144: 673–684.
51. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 2010; 138: 1093–1100.
52. Dahri K, Loewen P. The risk of bleeding with warfarin: a systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Thromb Haemost*, 2007; 98: 980–987.
53. Falgá C, Capdevila JA, Soler S et al. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost*, 2007; 98: 771–776.
54. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost*, 2004; 30: 579–589.
55. Tveit DP, Hypolite IO, Hsieh P et al. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis*, 2002; 39: 1011–1017.
56. Iseki K, Kinjo K, Kimura Y et al. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int*, 1993; 44: 1086–1090.
57. Gangji AS, Sohal AS, Treleaven D et al. Bleeding in patients with renal insufficiency: a practical guide to clinical management. *Thromb Res*, 2006; 118: 423–428.
58. Kocheril AG. Arrhythmia issues in patients with renal disease. *Semin Nephrol*, 2001; 21: 57–65.
59. Opie LH, Gersh BJ eds. *Drugs for the heart*. 6th Ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005.
60. Varriale P, Sedighi A. Acute management of atrial fibrillation and atrial flutter in the critical care unit: should it be ibutilide? *Clin Cardiol*, 2000; 23: 265–268.
61. Ratajewska AM, Banachowicz WW, Grzegorzewska AE. Recurrent atrioventricular nodal re-entrant tachycardia treated with percutaneous ablation in a 75-year old patient undergoing intermittent hemodialysis. *Int Urol Nephrol*, 2009; 41: 225–230.
62. Jais P, Packer DL. Ablation vs drug use for atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2007; 9: 26–34.
63. Zebe H. Atrial fibrillation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2000; 15: 765–768.
64. Prystowsky EN, Camm J, Lip GY et al. The impact of new and emerging clinical data on treatment strategies for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010; 21: 946–958.
65. Atar I, Konas D, Acikel S et al. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *Int J Cardiol*, 2006; 106: 47–51.