Intradijalizna hipotenzija: kliničke posledice i osnovni principi prevencije

Intradialytic hypotension: clinical consequences and basic prevention principals

Dejan Petrović

1. Centar za nefrologiju i dijalizu, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

PRIMLJEN 04.01.2016.

PRIHVAĆEN 15.02.2016.

Dejan Petrovic

1. Center of Nephrology and Dialysis, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

RECEIVED 04.01.2016.

ACCEPTED 15.02.2016.

SAŽETAK

Intradijalizna hipotenzija je faktor rizika za nepovoljan ishod bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom. Hemodinamska nestabilnost u roku seanse hemodijalize za posledicu ima ishemiju/reperfuziju miokarda i mozga. Ponovljene epizode ishemije i reperfuzije miokarda i mozga za posledicu imaju ošamućenje miokarda i oštećenje mozga (atrofija subkortikalne bele mase). Ošamućenje miokarda uzrokuje poremećaj regionalne pokretljivosti zida leve komore i razvoj sistolne srčane slabosti, a oštećenje mozga poremećaj kognicije. Prevencija razvoja intradijalizne hipotenzije treba da uključi restrikciju unosa soli, interdijalizni prinos u telesnoj masi bolesnika manji od 5%, stopu ultrafiltracije manju od 10 ml/kg/h, podešavanje koncentracije natrijuma i kalcijuma u rastvoru za hemodijalizu, hladan rastvor za hemodijalizu (35-37°C), primenu vazopresora, hemodijafiltracije i novih modaliteta dijalize u čijoj osnovi su biofeedback sistemi. Očuvanje hemodinamske stabilnosti bolesnika u toku seanse hemodijalize je primarni cilj nefrologa.

Ključne reči: intradijalizna hipotenzija, kliničke posledice, prevencija, lečenje

ABSTRACT

Intradialytic hypotension is a negative risk factor for patients on chronic hemodialysis treatment. Hemodynamic instability during hemodialysis session has, as consequence, myocardial and cerebral ischemia/reperfusion injury. Repeated episodes of ischemia and reperfusion of myocardium and brain, result in stunned myocardial and cerebral damage (atrophy of subcortical white matter). Stunned myocardium results in regional wall motion abnormalities and development of cardiac insufficiency; while cerebral damages result in cognitive decline. Prevention of intradialytic hypotension should include salt intake reduction, interdialytic body weight increase should be less than 5%, ultrafiltration rate should be less than 10 ml/kg/h, adjusted concentrations of sodium and calcium in hemodialysis fluid, and its temperature – cold hemodialysis fluid should be used (35-37°C), vasopressors should be administered, hemodiafiltration and new dialysis modalities that base in biofeedback systems. Preservation of hemodynamic stability of a patient is primary goal of nephrologists.

Key words: intradialytic hypotension, clinical consequences, prevention, treatment

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Prof. dr Dejan Petrović, Centar za nefrologiju i dijalizu, Klinički centar „Kragujevac“, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Tel. 034505050, E-mail: dejanpetrovic68@sbb.rs

Dejan Petrovic, MD, PhD, Center of Nephrology and Dialysis, Clinical Center "Kragujevac", Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: +38134505050, E-mail: dejanpetrovic68@sbb.rs

UVOD

Intradijalizna hipotenzija (Intradialytic Hypotension - IDH) se definiše kao smanjenje sistolnog arterijskog krvnog pritiska za ≥ 20 mmHg ili kao smanjenje srednjeg arterijskog krvnog pritiska za ≥ 10 mmHg u toku seanse hemodijalize uz prisustvo simptoma.¹ Prevalencija intradijalizne hipotenzije iznosi 20-30% od ukupnog broja seansi hemodijalize.¹ Kliničke posledice intradijalizne hipotenzije mogu biti akutne (srčana aritmija, akutni koronarni i/ili cerebralni događaj) i hronične (razvoj kardiomiopatije povezane sa hemodijalizom, sistolna srčana slabost, oštećenje mozga i poremećaj kognicije, prestanak funkcije vaskularnog pristupa za hemodijalizu).^{1,2} Intradijalizna hipotenzija je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom.¹

Rizik od razvoja intradijalizne hipotenzije

Povećan rizik od razvoja intradijalizne hipotenzije imaju bolesnici koji se leče hemodijalizom sa: dijabetesnom nefropatijom (dijabetesna polineuropatija), bolestima srca (hipertrofija leve komore, poremećaj dijastolne funkcije leve komore, hronična zastojna srčana slabost, perikardni izliv), lošim nutritivnim statusom (hipoalbuminemija), uremijskom polineuropatijom, autonomnom disfunkcijom, velikim interdijaliznim prinosom (Interdialytic Weight Gain - IDWG $> 5\%$), velikom stopom ultrafiltracije (Ultrafiltration - UF ≥ 10 ml/kg/h) i predijaliznim sistolnim krvnim pritiskom manjim od 100 mmHg.^{1,5}

Patogeneza intradijalizne hipotenzije

Patogeneza intradijalizne hipotenzije je složena i višefaktorska. Ona uključuje faktore povezane sa procesom hemodijalize (stopa ultrafiltracije, temperatura rastvora za hemodijalizu, koncentracija natrijuma i kalcijuma u rastvoru za hemodijalizu) i faktore povezane sa bolesnikom (hipertrofija leve komore, poremećaj dijastolne ili sistolne funkcije leve komore, perikardni izliv, poremećaj funkcije autonomnog nervnog sistema: uremijska i/ili dijabetesna polineuropatija).⁵⁻⁸ Tri najznačajnija faktora rizika za razvoj intradijalizne hipotenzije su hipertrofija leve komore (70-80% bolesnika koji se leče hemodijalizom), velika stopa ultrafiltracije (nepoštovanje higijensko-dijetetskog režima, odsustvo motivacije i edukacije bolesnika, neadekvatna "suva" telesna masa bolesnika) i poremećaj funkcije autonomnog nervnog sistema (uremijska ili dijabetesna polineuropatija).⁵⁻⁸

KLINIČKE POSLEDICE INTRADIJALIZNE HIPOTENZIJE

Akutne posledice intradijalizne hipotenzije

Hemodijaliza, sama po sebi, predstavlja stimulus za nastanak poremećaja srčanog ritma zbog brzih izmena elektrolita (kalijum, kalcijum) i hemodinamske nestabilnosti (intradijalizna hipotenzija) u toku seanse hemodijalize.⁹⁻¹³ Do brzog smanjenja koncentracije elektrolita u serumu bolesnika dolazi ukoliko se koriste rastvori za hemodijalizu bez kalijuma ili sa niskom koncentracijom kalijuma ($[K^+]d = 1.0$ mmol/l) i rastvori sa niskom koncentracijom kalcijuma ($[Ca^{2+}]d = 1.25$ mmol/l), kao posledica visokog koncentracijskog gradijenta (proces difuzije u toku seanse hemodijalize).⁹⁻¹³ Brze izmene elektrolita (kalijum, kalcijum) u serumu za posledicu imaju poremećaj repolarizacije miokarda, povećanje disperzije P talasa ($Pd \geq 36$ ms) i QT intervala ($QTd \geq 50$ ms) i povećan rizik za nastanak pretkomorskih (paroksizmalna fibrilacija pretkomora), komorskih poremećaja srčanog ritma i iznenadne srčane smrti.¹¹⁻¹⁸

Hronične posledice intradijalizne hipotenzije

Standardna hemodijaliza, sama po sebi, ima potencijal da izaziva ishemiju i reperfuziju miokarda i mozga.¹⁹⁻²⁵ Ishemijski događaji koji se ponavljaju izazivaju ošamućenje miokarda, razvoj sistolne srčane slabosti i iznenadne srčane smrti.²⁰⁻²⁷ Poremećaj autoregulacije, ishemija i reperfuzija mozga, za posledicu imaju oštećenje mozga i poremećaj funkcije kognicije.²⁸⁻³¹

Oštećenje miokarda

Dve najznačajnije kategorije faktora za razvoj ošamućenja miokarda kod bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom su: metabolički/ćelijski faktori (smanjen nivo ATP-a, oštećena oksidativna fosforilacija) i vaskularni faktori (poremećaj funkcije endotela, mikrovaskularna disfunkcija, smanjena rezerva koronarnog protoka).²²⁻²⁵ Ovi faktori dovode do poremećaja homeostaze kalcijuma, viška kalcijuma u kardiomiocitima, aktivacije proteaza zavisnih od kalcijuma, povećanog oksidativnog stresa i inflamacije, a sve to uz regionalnu ishemiju miokarda za posledicu ima ošamućenje miokarda.²²⁻²⁵ Tokom vremena dolazi do poremećaja (smanjene) regionalne pokretljivosti zida leve komore (Regional Wall Motion Abnormalities - RWMA), nepovratnih ožiljnih promena u intersticijumu miokarda, sistolne srčane slabosti, aritmija i iznenadne srčane smrti.²²⁻²⁵ Posle 12 meseci praćenja bolesnika, pokazano je da bolesnici koji su imali poremećaj regionalne pokretljivosti zida leve komore (RWMA grupa) imaju statistički

značajno manju ejekcionu frakciju leve komore i povećan rizik od nepovoljnog ishoda, u odnosu na bolesnike koji nisu imali dokazan poremećaj regionalne pokretljivosti zida leve komore.²²⁻²⁵ Sistolna srčana slabost, osećaj gušenja, malaksalost, zamaranje i smanjena podnošljivost fizičkog opterećenja negativno utiču na kvalitet života bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom.²²⁻²⁷

Oštećenje mozga

Poremećaj građe i funkcije mozga je povezan sa epizodama ishemije i reperfuzije koje se dešavaju u toku seanse hemodijalize. (Shema 1). Ukoliko se ishemija i reperfuzija mozga ponavljaju (hipoperfuzija subkortikalne bele mase), to za posledicu ima gubitak neurona (aksona i oligodendrocita), demijelinizaciju i gliozu. Ove promene se u neuroradiologiji označavaju kao leukoarajoza (leukoaraiosis) i ukazuju na ishemiju periventrikulske bele mase (subkortikalna ishemija bele mase hemisfera velikog mozga). Na kompjuterizovanoj tomografiji leukoarajoza se prikazuje kao polje smanjenog intenziteta, a na T2-sekvenci MRI (Magnetic Resonance Imaging - MRI) se prikazuje kao polje visokog intenziteta.²⁸⁻³¹ Adekvatna perfuzija bele mase mozga zavisi od krvnog pritiska i od kapaciteta autoregulacije mozga. Bolesnici koji se leče hemodijalizom imaju oštećenu funkciju autonomnog nervnog sistema, smanjenu osetljivost baroreceptora i smanjenu bezbednost od hemodinamskih promena izazvanih hemodijalizom (intradijalizna hipotenzija).²⁸⁻³¹ Epizode ishemije i reperfuzije subkortikalne bele mase mozga za posledicu imaju poremećaj funkcija kognicije (usporen misaoni tok, značajan gubitak pamćenja, razvoj demencije), a poremećaji kognicije značajno utiču na kvalitet života i preživljavanje bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom.²⁸⁻³¹

Izmenjeno prema referenci 31.

Shema 1. Mehanizmi razvoja demencije kod bolesnika koji se leče hemodijalizom

Prevenција razvoja intradijalizne hipotenzije

Otkrivanje bolesnika sa povećanim rizikom od ishemijskog oštećenja miokarda i mozga

Kod bolesnika koji imaju prolazne, reverzibilne epizode intradijalizne hipotenzije, kao i kod bolesnika sa velikom stopom ultrafiltracije (u odsustvu čestih epizoda intradijalizne hipotenzije) potrebno je uraditi ultrazvučni pregled srca ili pozitron emisiju tomografiju srca (H2150 PET sken srca) u toku seanse hemodijalize (0h, 2h, 4h). Ovi pregledi pokazuju da je ošamućenje miokarda izazvano hemodijalizom prisutno kod približno 60% bolesnika.²²⁻²⁶ Pozitron emisija tomografija srca (H2150 PET sken) u toku seanse hemodijalize pokazuje da su poremećaj regionalne pokretljivosti zida leve komore (RWMA) i segmenti poremećaj funkcije leve komore (segmentno smanjenje frakcionog skraćivanja za > 20% u odnosu na početnu vrednost) posledica smanjenog regionalnog protoka krvi kroz miokard (angiografski pregled je prethodno isključio značajnu koronarnu arterijsku bolest).²²⁻²⁶ Do smanjenja regionalne pokretljivosti zida leve komore dolazi u onim regionima miokarda gde je smanjenje protoka krvi ≥ 30%, u odnosu na početni protok krvi (predijalizni protok krvi kroz miokard).²²⁻²⁶ Ispitivanja pokazuju značajnu povezanost između regionalne pokretljivosti zida leve komore i koncentracije srčanog troponina T u serumu. Srčani troponin T se može koristiti za izdvajanje bolesnika koji imaju povećan rizik od ošamućenja miokarda. Koncentracija troponina T u serumu pre dijalize >0.6 ng/ml može da ukaže na povećan rizik od razvoja ošamućenja miokarda u toku seanse hemodijalize. Pozitron emisija tomografija srca je zlatan standard za procenu perfuzije miokarda. Korišćenje H2150 (kratak poluživot) pruža mogućnost serijskog merenja protoka krvi u kratkim vremenskim intervalima u toku seanse hemodijalize.³² Kod bolesnika kod kojih se dokaže poremećaj perfuzije miokarda i poremećaj regionalne pokretljivosti zida leve komore (RWMA) neophodno je što pre obezbediti hemodinamsku stabilnost u toku seanse hemodijalize i sprečiti razvoj intradijalizne hipotenzije (promena preskripcije hemodijalize, hemodijafiltracija, biofeedback hemodijaliza (Biofeedback Dialysis - BFD)).

Izdvajanje bolesnika koji imaju povećan rizik od ishemije/reperfuzije mozga u toku hemodijalize vrši se na osnovu T2-sekvence MRI-a. Nova tehnika magnetne rezonancije mozga - Diffusion Tensor MR Imaging (DTI) pruža mogućnost procene ultrastrukture subkortikalne bele mase mozga (bazalno i posle 12 meseci lečenja hemodijalizom).³³⁻³⁵ U skrining testove za rano otkrivanje poremećaja kognicije spadaju Mini Mental Status Exam - MMSE (MMSE <24 ukazuje na postojanje poremećaja kognicije) i Montreal Cognitive Assessment - MoCA test (MoCA <26 ukazuje na

postojanje poremećaja kognicije). Poremećaj kognicije je prisutan kod 60% bolesnika koji se leče hemodijalizom, a 10% bolesnika ima težak poremećaj kognicije.³³⁻³⁵

Plan lečenja intradijalizne hipotenzije

Postupci za sprečavanje razvoja intradijalizne hipotenzije (ishemija/reperfuzija miokarda i mozga) uključuju nefarmakološke i farmakološke mere. (tabela 1) U nefarmakološke mere spadaju higijensko-dijetetski režim [restrikcija unosa natrijuma: 2-3 g/24h (90-100 mmol/24h)], motivacija i edukacija bolesnika (sprečiti veliki interdijalizni prinos u telesnoj masi, isključiti potrebu za velikom stopom ultrafiltracije u toku seanse hemodijalize).³⁶

Tabela 1. Kliničke preporuke za prevenciju intradijalizne hipotenzije

R.Br.	KLINIČKE PREPORUKE
	PRVA LINIJA
1.	Restrikcija unosa natrijuma
2.	Izbegavati unošenje hrane u toku trajanja hemodijalize
3.	Klinička reevaluacija ciljne "suve TM"
4.	Upotreba bikarbonatnih rastvora za hemodijalizu
5.	Temperatura dijalizata-36.50C
6.	Doza i vreme uzimanja antihipertenzivnih medikamenata
R.Br.	DRUGA LINIJA
1.	Objektivna merenja za procenu "suve TM"
2.	Evaluacija srca/procedura građe i funkcije srca
3.	Veće smanjenje temperature dijalizata (najniže do 35.0C)
4.	Produženo trajanje seanse hemodijalize ili dodatna seansa hemodijalize
5.	Biofeedback modalitet dijalize (BFD hemodijaliza)
R.Br.	TREĆA LINIJA
1.	Midodrine tabl. 5 mg, 15-30 minuta pre seanse hemodijalize
2.	L-Carnitine i.v. inf. U toku hemodijalize: 20 mg/kg
3.	Promena modaliteta dijalize (peritoneumska dijaliza, noćna ili svakodnevna HD)

TM - telesna masa, HD - hemodijaliza

Pored higijensko-dijetetskog režima potrebna je i individualizacija dijalizne preskripcije podešavanje koncentracije natrijuma u dijalizatu ($\text{Na}^+\text{D} > 140 \text{ mmol/l}$), podešavanje koncentracije kalcijuma u dijalizatu ($\text{Ca}^{2+}\text{D} \geq 1.75 \text{ mmol/l}$), podešavanje temperature rastvora za hemodijalizu ($T 35\text{-}36^\circ\text{C}$) (hladan rastvor za hemodijalizu), optimalna ultrafiltracija ($\text{UF} \leq 10 \text{ ml/kg/h}$), optimalna doza pojedinačne seanse hemodijalize - $\text{Kt/V} \geq 1.2$.³⁶⁻⁴²

Povećana učestalost i produženo trajanje pojedinačne seanse hemodijalize mogu da smanje rizik od intradijalizne hipotenzije i poprave hemodinamsku stabilnost, ali

je to u kliničkoj praksi dostupno malom broju bolesnika. Noćna hemodijaliza (6 x 8h/nedeljno) popravljajući osetljivost baroreceptora, obezbeđuje bolju hemodinamsku stabilnost, smanjuje rizik od ošamućenja miokarda i oštećenja mozga, i pruža bolje preživljavanje bolesnika, u odnosu na standardnu hemodijalizu (3 x 4h/nedeljno).³⁸⁻⁴⁰ Napredak u tehnologiji mašina za hemodijalizu omogućio je razvoj modula za procenu relativnog volumena krvi (Blood Volume Monitor - BVM) i automatsko prilagođavanje stepena ultrafiltracije i koncentracije natrijuma u dijalizatu (biofeedback sistemi), u cilju održavanja intravaskularnog volumena i sprečavanja razvoja intradijalizne hipotenzije (Biofeedback Dialysis - BFD).³⁸⁻⁴¹ Biofeedback sistemi automatski kontrolišu krvni pritisak i hemodinamsku stabilnost bolesnika u toku seanse hemodijalize. U kliničkoj praksi postoje dva biofeedback sistema za optimalnu kontrolu hemodinamske stabilnosti bolesnika u toku seanse hemodijalize: Hemocontrol Biofeedback System (HBS) i Blood Volume Monitor (BVM). HBS sistem smanjuje stopu ultrafiltracije i povećava konduktivnost dijalizata (koncentraciju Na^+ u dijalizatu), istovremeno u toku seanse hemodijalize, kao odgovor na smanjenje relativnog volumena krvi. BVM sistem automatski smanjuje stopu ultrafiltracije u slučaju smanjenja volumena krvi u toku seanse hemodijalize. Klinička ispitivanja su pokazala da pomenuti biofeedback sistemi smanjuju poremećaj regionalne pokretljivosti zida leve komore (Regional Wall Motion Abnormalities - RWMA) u odnosu na standardnu hemodijalizu, kao i incidenciju intradijalizne hipotenzije za 30%. Smanjenje incidencije intradijalizne hipotenzije za samo 30% je posledica: višefaktorske patogeneze intradijalizne hipotenzije, nepoznavanje volumena krvi koji se smatra kritičnim za razvoj intradijalizne hipotenzije (apsolutni prag volumena krvi za hipotenziju nije poznat), povećanog rizika od pozitivnog balansa natrijuma i povećanja prinosa u telesnoj masi bolesnika u interdijaliznom periodu i nelinearne povezanosti između volumena krvi i intradijalizne hipotenzije.³⁸⁻⁴¹

Podešavanje koncentracije natrijuma u dijalizatu se koristi za stabilizaciju arterijskog krvnog pritiska, zahteva opreznost zbog rizika od pozitivnog balansa natrijuma i povećanja interdijaliznog prinosa u telesnoj masi bolesnika. Linearno smanjenje koncentracije natrijuma u rastvoru za hemodijalizu (148-131 mmol/l) uz linearno smanjenje stope ultrafiltracije obezbeđuju dobru hemodinamsku stabilnost bolesnika u toku seanse hemodijalize.³⁸⁻⁴¹

U toku seanse standardne hemodijalize (temperatura rastvora za hemodijalizu iznosi 37°C), kod većine bolesnika dolazi do porasta telesne temperature i vazodilatacije, što može da utiče na njihovu hemodinamsku stabilnost. Hladan rastvor za hemodijalizu (35°C) smanjuje broj epizoda intradijalizne hipotenzije, popravljajući vazoregulaciju

(povećava osetljivost baroreceptora, povećava perifernu vaskularnu rezistenciju) i obezbeđuje hemodinamsku stabilnost bolesnika (hladan dijalizat održava srednji arterijski krvni pritisak, čuva sistolnu i dijastolnu funkciju leve komore i perfuziju mozga kod bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom). U kliničkoj praksi podešavanje temperature dijalizata vrši se pomoću Blood Temperature Monitor biofeedback sistem (BTM), koji je u vidu odgovarajućeg modula ugrađen u mašine za hemodijalizu. Kod bolesnika sklonih intradijaliznoj hipotenziji, BTM smanjuje incidenciju epizoda hipotenzije za 50%. Međutim, višefaktorska patogeneza hipotenzije u toku seanse hemodijalize umanjuje korist od biofeedback sistema.⁴²⁻⁴⁵

Farmakološki terapijski postupci uključuju primenu karnitina u obliku i.v. infuzije, u dozi od 20 mg/kg u toku hemodijalize i primenu midodrina (midodrine) per os, u dozi od 5 mg, 30 minuta pre hemodijalize.³⁶

Hemodinamska stabilnost u toku hemodijalize sprečava razvoj ošamućenja miokarda, poremećaj regionalne prokrvljenosti zida leve komore (RWMA), razvoj sistolne srčane slabosti, kao i razvoj oštećenja mozga i poremećaj funkcije kognicije.^{45,46}

ZAKLJUČAK

Rano izdvajanje bolesnika koji imaju visok rizik od ishemije/reperfuzije miokarda i mozga u toku hemodijalize, omogućava pravovremenu primenu odgovarajućeg lečenja i sprečavanje razvoja sistolne srčane slabosti, komorskih poremećaja srčanog ritma, razvoja poremećaja funkcije kognicije i iznenadne srčane smrti bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom. Hemodinamska stabilnost bolesnika u toku seanse hemodijalize je primarni cilj nefrologa u jedinicama za hemodijalizu.

ZAHVALNOST

Autori zahvaljuju Ministarstvu prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije za projekat N0175014, čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku ovog stručnog rada.

LITERATURA

1. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(4 Suppl 3): 16-153.
2. Lewicki MC, Kerr PG, Polkinghorne KR. Blood Pressure and Blood Volume: Acute and Chronic Considerations in Hemodialysis. *Semin Dial* 2013; 26(1): 62-72.
3. Petrović D, Stojimirović B. Cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients - epidemiological analysis. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(12): 893-900.
4. Petrović D, Obrenović R, Trbojević-Stanković J, Majkić-Singh N, Stojimirović B. Cardiovascular mortality in hemodialysis patients: clinical and epidemiological analysis. *J Med Biochem* 2011; 30(4): 302-8.
5. Perazella MA. Approach to Patients with Intradialytic Hypotension: A Focus on Therapeutic Options. *Semin Dial* 1999; 12(3): 175-81.
6. Santoro A. Cardiovascular dialysis instability and convective therapies. *Hemodialysis Int* 2006; 10(Suppl 1): 51-5.
7. Rubinger D, Backenroth R, Sapoznikov D. Sympathetic Nervous System Function and Dysfunction in Chronic Hemodialysis Patients. *Semin Dial* 2013; 26(3): 333-43.
8. Assimon MM, Flythe JE. Intradialytic Blood Pressure Abnormalities: The Highs, The Lows and All That Lies Between. *Am J Nephrol* 2015; 42(5): 337-50.
9. Flythe JE, Brunelli SM. The Risk of High Ultrafiltration Rate in Chronic Hemodialysis: Implications for Patients Care. *Semin Dial* 2011; 24(3): 259-65.
10. Beumi M, Coppolino G, Bolignano D, Sturiale A, Campo S, Buemi A, et al. Arrhythmias and Hemodialysis: Role of Potassium and New Diagnostic Tools. *Ren Fail* 2009; 31(1): 75-80.
11. Severi S, Grandi E, Pes C, Badiali F, Grandi F, Santoro A. Calcium and potassium changes during haemodialysis alter ventricular repolarization: in vivo and in silico analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(4): 1378-86.
12. Petrović D, Tirmenštajn-Janković B, Živanović M, Nikolić A, Poskurica M, Stojimirović B. Iznenadna srčana smrt kod bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama. *Timoč Med Glas* 2010; 35(1-2): 19-26.
13. Petrović D, Trbojević-Stanković J, Stojanović-Marjanović V, Nikolić A, Miloradović V. Sudden cardiac death in hemodialysis patients - assessment of risk factors and prevention. *Ser J Exp Clin Res* 2013; 14(1): 29-32.
14. Vincenti A, Passini E, Fabbrini P, Carmen Luise M, Severi S, Genovesi S. Recurrent intradialytic paroxysmal fibrillation: hypotheses on onset mechanisms based on clinical data and computational analysis. *Europace* 2014; 16(3): 396-404.
15. Ozben B, Toprak A, Koc M, Sumerkan M, Tanrikulu AM, Papila-Topal N, et al. P wave dispersion increases during hemodialysis sessions. *Nephron Clin Pract* 2009; 112(3): 171-6.
16. Severi S, Pogliani D, Fantini G, Fabbrini P, Vigano MR, Galbiati E, et al. Alterations of atrial electrophysiology induced by electrolyte variations: combined computational and P-wave analysis. *Europace* 2010; 12(6): 842-9.
17. Chen SC, Su HM, Haung JC, Tsai YC, Chen LI, Chang JM, et al. Association of P-Wave Dispersion with Overall and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 2015; 42(3): 198-205.
18. Petrović D, Milovanović D, Nikolić A, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Poremećaj srčanog ritma kod bolesnika na hemodijalizi: klinički značaj i lečenje. *Pons Med Č* 2010; 7(3): 109-16.
19. Selby NM, McIntyre CW. The Acute Cardiac Effects of Dialysis. *Semin Dial* 2007; 20(3): 220-8.
20. McIntyre CW. Effect of hemodialysis on cardiac function. *Kidney Int* 2009; 76(4): 371-5.
21. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-Induced Cardiac Injury: Determinants and Associated Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(5): 914-20.
22. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Korsheed S, Baker CSR, et al. Hemodialysis-Induced Cardiac Dysfunction Is Associated with an Acute Reduction in Global and Segmental Myocardial Blood Flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 19-26.
23. McIntyre CW. Haemodialysis-Induced Myocardial Stunning in Chronic Kidney Disease - A New Aspect of Cardiovascular Disease. *Blood Purif* 2010; 29(2): 105-11.
24. Zuidema MY, Dellspreger KC. Myocardial Stunning with Hemodialysis: Clinical Challenges of the Cardio-

renal Patient. *Cardiorenal Med* 2012; 2(2): 125-33.

25. McIntyre CW, Odudu A. Hemodialysis-Associated Cardiomyopathy: A Newly Defined Disease Entity. *Semin Nephrol* 2014; 27(2): 87-97.

26. Dorairajan S, Chockalingam A, Misra M. Myocardial stunning in hemodialysis: What is the overall message? *Hemodialysis Int* 2010; 14(4): 447-50.

27. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Slabost srca bolesnika na hemodijalizi: procena i lečenje. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139(3-4): 248-55.

28. Eldehni MT, McIntyre CW. Are there Neurological Consequences of Recurrent Intradialytic Hypotension? *Semin Dial* 2012; 25(3): 253-6.

29. Davenport A. Balancing risks: blood pressure targets, intradialytic hypotension, and ischemic brain injury. *Semin Dial* 2014; 27(1): 13-5.

30. McIntyre CW, Goldsmith DJ. Ischemic brain injury in hemodialysis patients: which is more dangerous, hypotension or intradialytic hypotension? *Kidney Int* 2015; 87(6): 1109-15.

31. Tamura MK, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int* 2011; 79(1): 14-22.

32. Breidtardt T, Burton JO, Odudu A, Eldehni MT, Jefferies HJ, McIntyre CW. Troponin T for the Detection of Dialysis-Induced Myocardial Stunning in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(8): 1285-92.

33. Chen HJ, Zhang LJ, Lu GM. Multimodality MRI Findings in Patients with End-Stage Renal Disease. *Bio Med Research Int* 2015; ID 697402: 1-12 (doi: 10.1155/2015/697402).

34. Murray AM. Cognitive Impairment in the Aging Dialysis and Chronic Kidney Disease Populations: an Occult Burden. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15(2): 123-32.

35. Lu R, Kiernan MC, Murray A, Rosner MH, Ronco C. Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(12): 707-19.

36. Palmer BF, Henrich WL. Recent Advances in the Prevention and Management of Intradialytic Hypotension. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(1): 8-11.

37. Jefferies HJ, Virk B, Schiller B, Moran J, McIntyre

CW. Frequent Hemodialysis Schedules Are Associated with Reduced Levels of Dialysis-induced Cardiac Injury (Myocardial Stunning). *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(6): 1326-32.

38. Donauer J. Hemodialysis-Induced Hypotension: Impact of Technologic Advances. *Semin Dial* 2004; 17(5): 333-5.

39. Selby NM, Lambie SH, Camici PG, Baker CS, McIntyre CW. Occurrence of regional left ventricular dysfunction in patients undergoing standard and biofeedback dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5): 830-41.

40. Davenport A. Can Advances in Hemodialysis Machine Technology Prevent Intradialytic Hypotension? *Semin Dial* 2009; 22(3): 231-6.

41. Davenport A. Using dialysis machine technology to reduce intradialytic hypotension. *Hemodialysis Int* 2011; 15(Suppl 1): 37-42.

42. Chesterton LJ, Selby NM, Burton JO, McIntyre CW. Cool dialysate reduces asymptomatic intradialytic hypotension and increases baroreflex variability. *Hemodialysis Int* 2009; 13(2): 189-96.

43. Odudu A, Eldehni MT, McCann GP, McIntyre CW. Randomized Controlled Trial of Individualized Dialysate Cooling for Cardiac Protection in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2015; 10(8): 1408-17.

44. Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized Clinical trial of Dialysate Cooling and Effects on Brain White Matter. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(4): 957-65.

45. Selby NM, McIntyre CW. Protecting the Heart in Dialysis Patients - Intra-Dialytic Issue. *Semin Dial* 2014; 27(4): 332-5.

46. Petrović D, Tirmenštajn-Janković B, Živanović M, Poskurica M, Marjanović J, Radovanović M. Kardiomiopatija povezana sa hemodijalizom: etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. *Timoč Med Glas* 2015; 40(1): 20-7.