

# 血液透析病人的突發性心因性死亡

涂冠杰<sup>1</sup> 葉子瑄<sup>1</sup> 王憲奕<sup>1,2</sup> 鄭高珍<sup>1</sup> 陳銳溢<sup>1,2</sup>

奇美醫學中心<sup>1</sup> 內科部<sup>2</sup> 內科部腎臟科

## 摘 要

目前對於突發性心因性死亡的定義為自發、快速、一小時內發生症狀，導致無預期的心因性死亡。突發性心因性死亡難以預測，也難以知道發生當下的心律，而血液透析病患在長期血液透析的過程中，常發生突發性心因性死亡，因此，對於血液透析病患來說，預防突發性心因性死亡的發生相對重要。在病生理學方面，會出現突發性心因性死亡通常包含衰弱的心臟(vulnerable heart)、促心律不整因子(proarrhythmic trigger)及終末心律不整(terminal arrhythmia)。在血液透析的病患中，低輸出性心衰竭的比例並不若一般族群來的高，反而是心肌肥大引起的舒張性心衰竭比較常見。心律不整的誘發因子，包括過高或過低的血鉀濃度、透析中電解質不平衡、急性心肌梗塞的病史。因此造成的終末心律不整(terminal arrhythmia)，如心室心律不整(ventricular arrhythmia)、心搏過緩(bradyarrhythmia)都可能增加死亡的機會。預防血液透析病人突發性心因性死亡的方法包括避免過快的移除鉀離子或水分、避免血鈣濃度過高或過低、降低透析液溫度、增加透析次數。至於乙型受體阻斷劑、腎素-血管收縮素-醛固酮系統拮抗劑(Antagonist of Renin-Angiotensin-Aldosterone system)及HMG-CoA還原酶抑制劑(Statin)對於發生突發性心因性死亡的預防，目前仍無確切的證據。

**關鍵詞：**血液透析(Hemodialysis)  
突發性心因性死亡(Sudden cardiac death)

## 引 言

血液透析族群的預期壽命較一般族群減少。根據United States Renal Data System 2009年至2011年的統計，心律不整及突發性心因性死亡(sudden cardiac death)佔血液透析病人死亡的24.3%<sup>1</sup>，是最常見的死亡原因。血液透析病人住院期間，在心因性休克實行心肺復甦之後，其存活率是顯著低於一般族群的<sup>2</sup>。據統計，血液透析病人如果是被目擊情況下發生突發性心臟停止時，其六個月的存活率大約只有

8%<sup>3</sup>。突發性心因性死亡，不只難以診斷，亦難以治療，因此預防血液透析病患突發性心因性死亡的發生益發重要。本文謹介紹血液透析病人突發性心因性死亡的病生理機轉、發生時機及預防方式。

## 專題報告內容

### 一、突發性心因性死亡

突發性心因性死亡仍是未解之難題，目前對於突發性心因性死亡的定義為自發、快速、一小時內發生症狀，導致無預期的心因性死

亡。除此之外，2006年 American Heart Association 曾經提出突發性心臟停止 (sudden cardiac arrest, SCA)<sup>4</sup> 為突然的心臟活性停止，造成個體沒有循環 (circulation)、沒有呼吸 (breathing)，且沒有反應 (unresponsive)。如果沒有採取正確的處置，突發性心臟停止可能會進展成突發性心因性死亡。

突發性心因性死亡發生時，約有三分之一的個案是沒有目擊者的<sup>5</sup>；即便有目擊者，也很難確立發生突發性心因性死亡當下的心律，而且很難準確記載症狀發生到突發性心因性死亡的時間。因此定義突發性心因性死亡不應該執著於當時的心律，而是以突然的無脈搏且沒有其他非心臟原因的致死證據，如肺栓塞、腦出血及氣道阻塞等<sup>6</sup>。Hinkle 以及 Thaler 等人提出突發性心因性死亡為血液透析病患死亡的主要原因之一<sup>7</sup>。根據 United States Renal Data System 2009 年至 2011 年的統計，心律不整及突發性心因性死亡 (sudden cardiac death) 佔血液透析病人死亡的 24.3%<sup>1</sup>，是最常見的死亡原因。因此，探討及了解血液透析病人突發性心因性死亡的病生理及預防方式是相當重要的。

## 二、流行病學

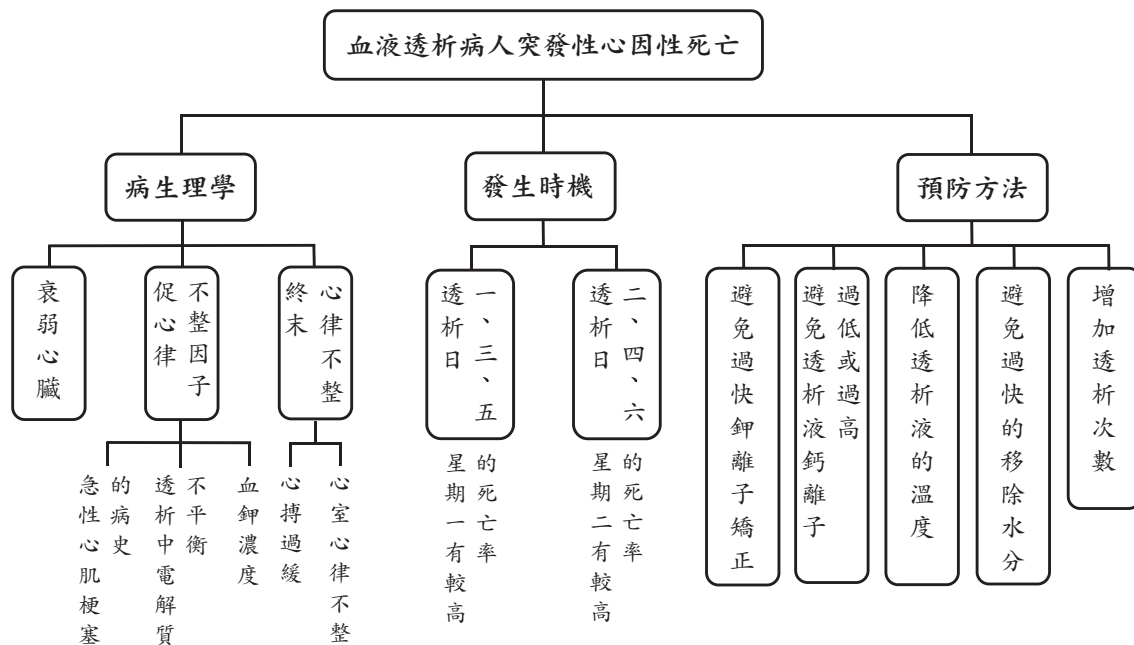
儘管突發性心因性死亡的定義難以統一及確立，但還是有許多研究針對血液透析病患發生突發性心因性死亡進行探討。根據 HEMO、Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D)、EVOLVE Trial 的結果，突發性心因性死亡佔血液透析病患死亡的比例約落在 22~26%<sup>8-10</sup>。根據 United States Renal Data System 的統計資料，突發性心因性死亡在 1995 年約佔血液透析病患死亡數的 22%，2013 年為 24%，2015 年升為 37%。會有這樣顯著的上升歸因於死因中的「other」的比例從 30% 降低到了 15%，且被歸納到了突發性心因性死亡的類別中。

## 三、病生理學

會出現突發性心因性死亡通常包含衰弱的心臟 (vulnerable heart)，促心律不整因子 (proarrhythmic trigger)、以及終末心律不整 (terminal arrhythmia)<sup>11</sup> (圖一)。

### (一) 衰弱的心臟 (Vulnerable heart)

對於一般族群發生突發性心因性死亡的原



圖一：血液透析病人突發性心因性死亡的發生時機、病生理及預防方法。

因，大部分為缺血性心臟病合併低輸出性心衰竭。這群病人可能因為遭遇電解質不平衡、壓力（如敗血症）、賀爾蒙異常，最後造成致命性心律不整，如心室顫動（ventricular fibrillation）、無脈性心室頻脈（pulseless ventricular tachycardia）<sup>10</sup>。但對於血液透析病患，造成突發性心因性死亡的病生理機轉可能和一般族群不太一樣。根據 Genovesi 等人的研究顯示，經歷突發性心因性死亡的血液透析病人，其低輸出性心衰竭的比例遠比非洗腎族群來的低<sup>12</sup>。Pun 等人的研究發現 19,440 位進行心導管檢查的病人中（其中 25% 有慢性腎臟病），心臟冠狀動脈疾病以及心臟衰竭的嚴重程度不足以解釋血液透析病患比較高的機會發生突發性心因性死亡<sup>13</sup>。此外，Bleyer 等人的研究發現 80 位發生突發性心因性死亡的血液透析病人中，只有 46% 的人左心室射出分率（left ventricular ejection fraction, LVEF）小於 50%，25% 的病人左心室射出分率小於 35%<sup>14</sup>。

Paoletti 等人研究發現左心室質量指數（left ventricular mass index, LVMI）為血液透析病人發生突發性心因性死亡的最佳預測因子<sup>15</sup>。Mark 以及 Schietinger 等人則發現洗腎病人即便沒有顯著的心臟冠狀動脈疾病，也會出現左心室肥大合併心肌纖維化的情況<sup>16,17</sup>，原因可能是接受腎臟替代療法的患者，前負荷（水分淤積）以及後負荷（周邊血管阻力增加）增加，會引發左心室肥大<sup>18</sup>。

因此，在血液透析族群裡，低輸出性心衰竭的比例並不若一般族群來的高。反而是心肌肥大引起的舒張性心衰竭比較常被觀察到<sup>3</sup>。

## （二）促心律不整因子 (Proarrhythmic trigger)

在促心律不整因子方面，包括鉀離子的平衡、透析液的選擇、心臟冠狀動脈疾病，以下分別進行探討。

### 1. 鉀離子平衡方面

血液透析病人在洗腎前血鉀濃度漸漸上升的過程中，會先造成心肌細胞上的鉀離子通道通透性增加，之後當鉀離子濃度更高時，心肌

細胞上的鈉離子通道則會被抑制。心肌細胞上的鉀離子通道通透性增加，會造成心肌細胞再極化的速度上升，形成超急性對稱型 T 波幅度升高（hyperacute T wave）以及 QT 間隔縮短（QT shortening）。心肌細胞上的鈉離子通道被抑制會造成心肌細胞的去極化變慢，傳導性下降，形成 QRS 變寬、P 波變平、PR 間期延長。

血液透析病人如果血鉀過低，則會造成心肌細胞上的鉀離子通道通透性下降，造成再極化延長，電氣傳導下降，形成 QT 間隔延長以及造成不正常的電氣活動增加。Kovesdy 的研究指出，對於血液透析病人，把血鉀控制在 4.6meq/L 到 5.3meq/L 之間，有最好的存活率。如果血鉀小於 4.0meq/L 或大於 5.6meq/L 則死亡率會上升<sup>19</sup>。

### 2. 透析液的選擇

血液透析是一個快速移除水分和尿毒素以及矯正電解質不平衡的治療。如果在透析的過程中使體內的電解質狀態有過快的變化，可能會導致心肌細胞出現自發性問題（automaticity）以及電流迴路（reentry），最後導致心律不整，造成突發性心因性死亡的風險增加<sup>20</sup>。

Morrison 等人的研究探討 23 位血液透析病人，分別選擇透析液鉀離子濃度 2.0mEq/L 以及 3.5 mEq/L 的透析液，發現使用鉀濃度 3.5 mEq/L 的透析液組有較少心室心律不整（ventricular arrhythmia）<sup>21</sup> 發生。Santoro 等人的研究探討 30 位血液透析病人，發現使用較低鉀濃度的透析液有較高比率的心律不整事件<sup>22</sup>。Pun 等人的研究分析 43,000 位末期腎病變的病人，發現病人發生突發性心因性死亡時有較高的比例是曝露在使用透析液鉀離子濃度低於 2.0 mEq/L<sup>23</sup>。因此，在透析的過程中應盡量避免過快的矯正鉀離子濃度。

### 3. 冠狀動脈疾病

急性心肌梗塞（acute myocardial infarction, AMI）或許會增加血液透析病人突發性心因性死亡的風險，但是這樣的影響可能不若一般族群來得大<sup>24</sup>。Pun 及 Makar 等人的研究指出血液透析族群，其心臟冠狀動脈疾病以及心臟衰竭的

嚴重程度並不足以解釋此族群的突發性心因性死亡的高發生率<sup>3,13</sup>。

### (三) 終末心律不整 (Terminal arrhythmia)

#### 1. 心室心律不整 (Ventricular arrhythmia)

在一般族群中，產生突發性心因性死亡大部分和冠狀動脈疾病以及心室心律不整有關<sup>25</sup>。但目前只有少數的研究提及血液透析病人發生突發性心因性死亡時的心律為心室心律不整。在Wan等人的研究中，發現75個有裝置cardioverter defibrillator的血液透析病人發生突發性心因性死亡時，有79%為心室心搏過速或心室顫動<sup>26</sup>。在Davis等人的研究中發現110位血液透析病人發生突發性心因性死亡時，有65%為心室顫動(ventricular fibrillation)，23%為無脈搏電氣活動(pulseless electrical activity)，10%為心跳停止，2%為心室心搏過速(ventricular tachycardia)<sup>27</sup>。這些研究顯示心室心律不整在透析患者突發性心因性死亡中佔有一定角色。

#### 2. 心搏過緩 (Bradycardia)

最近的研究資料顯示，血液透析的病人發生突發性心因性死亡時，有一定的比例和心搏過緩有關<sup>28</sup>。Silva等人的研究中，觀察100個裝置植入式心臟記錄儀(implantable loop recorder)的血液透析病人，發現病人發生突發性心因性死亡的主要原因為心搏過緩，且這樣的心搏過緩和過長的PR間隔以及過長的QTc間隔有明顯相關<sup>28</sup>。Sacher等人的研究，觀察71個裝置植入式心臟記錄儀的血液透析病人，其中有4個病人發生突發性心因性死亡，而這些案例都是先發生心搏過緩之後再產生心跳停止<sup>29</sup>。這樣研究結果提醒我們對於血液透析的病人除了要提防心室心律不整之外，也要格外注意心搏過緩。

### 四、最容易發生突發性心因性死亡的時間

在Davis等人的研究中，觀察110位發生突發性心因性死亡的血液透析病人，發現在血液透析之前發生突發性心因性死亡的病人，其心室顫動的比例為30%、血液透析中發生突

發性心因性死亡的病人，其心室顫動的比例為69%、血液透析後發生突發性心因性死亡的病人，其心室顫動的比例為85%<sup>27</sup>。

這樣的差異暗示在血液透析前、中、後發生突發性心因性死亡的機轉可能不一樣。一般認為在血液透析前發生的心因性死亡多和水分以及尿毒素鬱積過多有關。在血液透析中甚至血液透析後發生的心因性死亡則多和體液分布的改變以及電解質、酸鹼的改變有關<sup>27,30</sup>。

至於在血液透析的那個時間點最容易發生心因性死亡呢？根據Bleyer等人的研究發現，在血液透析的前12小時跟開始血液透析後12小時內有最高的死亡率<sup>14</sup>。在Bleyer等人的另一個研究中發現，在血液透析日為一、三、五的族群中，星期一有較高的死亡率。在血液透析日為二、四、六的族群中，星期二有較高的死亡率<sup>30</sup>。Foley等人的研究中則發現，病人如果經歷較長的血液透析間隔(hemodialysis interval)，則會有較高的心因性死亡發生率<sup>31</sup>。

### 五、預防血液透析病人突發性心因性死亡的方法

血液透析病人如果是在被目擊的情況下發生心因性死亡，其存活率大約只有8%<sup>32</sup>。因此對於這個議題來說，積極預防是更為重要的。對於一般族群，乙型受體阻斷劑(beta blocker)對於心肌梗塞或者低輸出性心衰竭的病人能減少發生心因性死亡的機率。Statin能預防冠狀動脈疾病甚至後續產生心因性死亡的發生。RAAS(renin-Angiotensin-Aldosterone system) blocker對於低輸出性心衰竭的病人能有效下降突發性心因性死亡率。但是這些藥物如果是作用在血液透析的病人身上是否還能有同樣的效力呢？

#### (一) 乙型受體阻斷劑

Cice等人的研究探討114個接受血液透析合併有擴張性心肌病變(dilated cardiomyopathy, DCM)的病人，發現carvedilol比起對照組，在兩年內能降低24%的死亡率，而且對於心因性死亡的預防有統計上的趨勢(trend)<sup>33</sup>。Agarwal等人的研究探討200個血液透析的病人，比較使用Atenolol以及Lisinopril在心臟血

管系統上的助益，發現使用 Atenolol 組在併發心血管事件、心衰竭住院率有顯著的下降，在心律不整及心搏停止 (cardiac arrest) 的減少部分則有統計上的趨勢 (trend)<sup>34</sup>。但兩者在對於左心室質量指數 (left ventricular mass index) 的影響上並無顯著差異。根據上述兩個研究結果，似乎乙型受體阻斷劑可以減少血液透析病人發生心律不整以及心因性死亡的趨勢。但在更大型的研究當中並沒有觀察到這樣的情況。根據 HEMO study 的資料次分析發現，在曾經發生過缺血性心臟病的病人身上使用乙型阻斷劑有減少心因性死亡的趨勢，但是對整體血液透析病人來說，並沒有減少發生心因性死亡的風險<sup>35</sup>。因此根據現在的資料，建議血液透析病人常規使用乙型受體阻斷劑來預防心因性死亡還言之過早。

## (二) Statin

根據 AURORA 以及 4D 的研究結果顯示，Rosuvastatin 以及 Atorvastatin 對於血液透析病人在心臟血管系統沒有明顯助益<sup>9,36</sup>。根據 SHARP trial 的結果顯示，simvastatin/ezetimibe 可以減少慢性腎臟病病人 (2/3 的病人為慢性腎臟病，1/3 的病人為血液透析病人) 發生重大心血管粥狀硬化事件的比率，但死亡率並沒有顯著差異<sup>37</sup>。因此，根據目前的資料沒有觀察到 statin 會減少血液透析病人發生心因性死亡的發生。這樣的發現可能與血液透析病人冠狀動脈血管硬化的病生理機轉與一般族群不同有關，在一般族群，主要是血管內層因脂質堆積產生的粥狀瘤增加心血管風險，但是對於慢性腎臟疾病、末期腎臟疾病及血液透析的病人來說，動脈中層鈣化 (arterial medial calcification)、刺激發炎反應使 fibrinogen 增加，都會造成動脈硬化 (arterial stiffness)，這些都是腎臟疾病族群被視為不好的預後因子<sup>38-40</sup>，也可以部分解釋為何目前 statin 無法有效降低血液透析病人突發性心因性死亡的原因。

## (三) RAAS blocker

有非常多的研究探討 RAAS blocker 用於

預防血液透析病人心血管事件發生率。根據 Iseki 以及 Zannad 等人的研究，使用 ACEi/ARB (Fosinopril and Olmesartan) 在血液透析病人身上並未降低心血管事件以及死亡率<sup>41,42</sup>。

Tai 等人的研究指出，ACEi/ARB 對於血液透析病人並沒有心血管事件以及死亡率上的助益<sup>43</sup>。但是他們觀察到了 ACEi/ARB 可以顯著的下降左心室質量指數 (Left ventricular mass index, LVMI)，這使得這一類的藥物對於預防心因性死亡出現一線曙光。根據 DOHAS trial，Spironolactone 在 309 位血液透析病人，預防發生心因性死亡上並沒有幫助，但可下降心血管及腦血管疾病的死亡以及住院的風險<sup>44</sup>。

## (四) 心臟除顫器 (Implantable Cardioverter Defibrillator)

對於一般族群，心臟除顫器被證實可以預防高風險的病人發生心因性死亡<sup>6</sup>。然而透析病患因心律不整發生心因性休克的研究中，發生 asystole 的比例約為 10-16%<sup>27,45,46</sup>，這可能是心臟除顫器對於透析病人效果有限的原因。而且根據 Pun 等人的研究，心臟除顫器的存活效益 (survival benefit) 會隨著病人的腎功能降低而逐漸減少，甚至對於腎絲球過濾率 (eGFR) 小於 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 的慢性腎臟病病人，沒有辦法降低因心律不整造成的死亡<sup>47</sup>。在 Pun 等人的另一個研究中發現血液透析患者是否裝置心臟除顫器對於死亡率並無顯著地影響<sup>48</sup>，而這樣的結果在 ICD2 trial 中被證實<sup>49</sup>。心臟除顫器在慢性腎臟疾病及血液透析病人身上的效用似乎不如一般族群，且會增加血液感染以及中央靜脈狹窄的機會<sup>50</sup>。目前新型的皮下心臟除顫器 (subcutaneous implantable defibrillators) 可以降低因手術導致的感染或血管併發症<sup>51,52</sup>，這樣的裝置可作為血液透析病人一個替代的治療方式。

## (五) 調整透析治療時的設定

1. 避免過快的鉀離子濃度矯正：根據觀察性研究數據顯示，如果透析液鉀離子濃度低於 2 mEq/L 時，可能會增加心因性死亡的風險<sup>23,53</sup>。

2. 避免透析液鈣離子濃度過低或過高：如

果在血液透析的過程中造成血鈣過低可能會造成QT段延長，進而造成心室心律不整<sup>54</sup>。根據Pun等人的研究，若血液透析病人曝露在透析液鈣離子濃度低於2.5mEq/L時，會使突發性心因性死亡的風險增加<sup>55</sup>。而根據觀察性研究指出，如果病人的血鈣濃度校正過高，會造成血管以及心肌細胞鈣化，進而增加死亡率<sup>56</sup>。

3. 降低透析液的溫度：根據Jefferies HJ等人的研究發現，透析液溫度低於體溫攝氏兩度時有較少的左心室局部收縮功能異常<sup>57</sup>。而Odudu A等人的研究比較透析液分別設定在攝氏37度及低於體溫0.5度，發現低溫組可以降低左心室質量指數(LVMI)<sup>58</sup>。

4. 避免過快的移除水分：Flythe等人根據DOPPS以及HEMO study的資料分析發現，超過濾(脫水)速度大於10ml/kg/hr會增加死亡率<sup>59</sup>。

5. 增加透析次數：Chan等人的研究發現，一個星期透析六次比一個星期透析三次時，更能降低左心室舒張末期容量(LV end-diastolic volume)以及左心室收縮末期容積(left ventricular end-systolic volume)<sup>60</sup>。

## (六) 鎂離子的角色

在血液透析的病人中，高血磷使得細胞核內的 $\beta$ -catenin濃度上升，活化Wnt/ $\beta$ -catenin的訊息，造成多種分化功能的間質細胞(mesenchymal cell)往造骨細胞分化，而促使血管平滑肌細胞鈣化，鈣化促進因子(e.g., bone morphogenetic protein 2, 4 [BMP])及抑制因子(e.g. carboxylated matrix Gla protein [c-MGP])、fetuin-A, inorganic pyrophosphate [PPi])的平衡在這樣的機轉中亦扮演非常重要的角色<sup>61, 62</sup>。

在老鼠試驗中，即便血磷濃度增加，鎂離子仍可以減少主動脈鈣化的程度<sup>63</sup>，而這樣的現象也在人類的主動脈血管平滑肌中被觀察到<sup>62</sup>。在末期腎臟疾病接受腹膜透析的病人身上也觀察到輕微的高血鎂能延緩動脈鈣化的程度<sup>64</sup>。鎂離子減緩血管鈣化的機轉目前還在研究當中，目前的研究指出可能和鎂離子抑制Wnt/ $\beta$ -catenin路徑、抑制鈣化促進因子(osteocalcin、BMP 2)及活化鈣化抑制因子(c-GMP、BMP 7、osteopontin)、transient receptor potential melastatin-7 (TRPM-7)的活性有關<sup>65, 66</sup>。

而根據許多研究指出，將血液透析病人的血鎂濃度維持在較高的程度能夠降低其死亡率<sup>67-71</sup>，Camiel等人的研究也發現，血液透析病人的血鎂濃度每上升0.1 mmol/L，可下降15%全因死亡率(all-cause mortality)，17%心血管死亡率(cardiovascular mortality)，以及14%突發性心因性死亡<sup>72</sup>。

因此，藉由鎂離子的補充(包含飲食、調整透析濃度及使用含鎂的磷離子螯合劑)或許能夠改善末期腎臟疾病病人的預後，然而這需要更多的研究來支持此論點。

## 結 論

突發性心因性死亡在血液透析族群當中佔一定比例的死亡率，但是突發性心因性死亡難以診斷且難以治療，因此積極的預防是更為重要的。透過了解血液透析族群發生突發性心因性死亡之病生理機轉及探討預防血液透析病人突發性心因性死亡的方法，如避免過快的鉀離子濃度矯正、避免透析液內有過低或過高的鈣離子濃度、降低透析液溫度、避免過快的移除水分、增加透析次數，以降低突發性心因性死亡的發生率。在藥物方面，乙型受體阻斷藥物、RAAS blocker、降血脂藥，已在一般族群中證明可有效預防突發性心因性死亡，然而在血液透析族群中仍有仍未有足夠證據，因此未來還需要更大型的研究來探討。

## 參考文獻

1. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* (2011) 2015;5:2-7.
2. Saeed F, Adil MM, Malik AA, Schold JD, Holley JL. Outcomes of In-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation in Maintenance Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:3093-101.
3. Makar MS, Pun PH. Sudden Cardiac Death Among Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2017;69:684-95.
4. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular

- arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247-346.
5. Müller D, Agrawal R, Arntz HR. How sudden is sudden cardiac death? *Circulation* 2006;114:1146-50.
  6. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:e91-e220.
  7. Hinkle LE, Jr., Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation* 1982;65:457-64.
  8. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004;65:2380-9.
  9. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
  10. Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, et al. Effects of cina-calcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001363.
  11. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473-82.
  12. Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E, et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2529-36.
  13. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int* 2009;76:652-8.
  14. 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.
  15. Paoletti E, Specchia C, Di Maio G, et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1829-34.
  16. Mark PB, Johnston N, Groenning BA, et al. Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 2006;69:1839-45.
  17. Schietinger BJ, Brammer GM, Wang H, et al. Patterns of late gadolinium enhancement in chronic hemodialysis patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:450-6.
  18. Amann K, Rychlík I, Miltenberger-Milteny G, Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int Suppl* 1998;68:S78-85.
  19. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:999-1007.
  20. Samanta R, Chan C, Chauhan VS. Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in End Stage Renal Disease: Epidemiology, Risk Factors, and Management. *Can J Cardiol* 2019;35:1228-40.
  21. Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1980;17:811-9.
  22. Santoro A, Mancini E, London G, et al. Patients with complex arrhythmias during and after haemodialysis suffer from different regimens of potassium removal. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1415-21.
  23. Pun PH, Lehigh RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int* 2011;79:218-27.
  24. Charytan DM, Foley R, McCullough PA, et al. Arrhythmia and Sudden Death in Hemodialysis Patients: Protocol and Baseline Characteristics of the Monitoring in Dialysis Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:721-34.
  25. Keller SP, Halperin HR. Cardiac arrest: the changing incidence of ventricular fibrillation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2015;17:392.
  26. Wan C, Herzog CA, Zareba W, Szymkiewicz SJ. Sudden cardiac arrest in hemodialysis patients with wearable cardioverter defibrillator. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;19:247-57.
  27. Davis TR, Young BA, Eisenberg MS, Rea TD, Copass MK, Cobb LA. Outcome of cardiac arrests attended by emergency medical services staff at community outpatient dialysis centers. *Kidney Int* 2008;73:933-9.
  28. Silva RT, Martinelli Filho M, Peixoto Gde L, et al. Predictors of Arrhythmic Events Detected by Implantable Loop Recorders in Renal Transplant Candidates. *Arq Bras Cardiol* 2015;105:493-502.
  29. Sacher F, Jesel L, Borni-Duval C, et al. Cardiac Rhythm Disturbances in Hemodialysis Patients: Early Detection Using an Implantable Loop Recorder and Correlation With Biological and Dialysis Parameters. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:397-408.
  30. Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:1553-9.
  31. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2011;365:1099-107.
  32. Kudenchuk PJ, Stuart R, Husain S, Fahrenbruch C, Eisenberg M. Treatment and outcome of out-of-hospital cardiac arrest in outpatient health care facilities. *Resuscitation* 2015;97:97-102.
  33. 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;41:1438-44.
  34. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegege GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:672-81.

35. Tangri N, Shastri S, Tighiouart H, et al.  $\beta$ -Blockers for prevention of sudden cardiac death in patients on hemodialysis: a propensity score analysis of the HEMO Study. *Am J Kidney Dis* 2011;58:939-45.
36. Fellström B, Zannad F, Schmieder R, et al. Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients - design and rationale of the AURORA study. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005;6:9.
37. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
38. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1241-8.
39. Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1480-8.
40. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 1141-8.
41. Iseki K, Arima H, Kohagura K, et al. Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1579-89.
42. Zannad F, Kessler M, Leheret P, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006;70:1318-24.
43. Tai DJ, Lim TW, James MT, Manns BJ, Tonelli M, Hemmelgarn BR. Cardiovascular effects of angiotensin converting enzyme inhibition or angiotensin receptor blockade in hemodialysis: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:623-30.
44. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:528-36.
45. Karnik JA, Young BS, Lew NL, et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 2001;60:350-7.
46. LaFrance JP, Nolin L, Sénécal L, Leblanc M. Predictors and outcome of cardiopulmonary resuscitation (CPR) calls in a large haemodialysis unit over a seven-year period. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1006-12.
47. Pun PH, Al-Khatib SM, Han JY, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in CKD: a meta-analysis of patient-level data from 3 randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014;64:32-9.
48. Pun PH, Hellkamp AS, Sanders GD, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in end-stage kidney disease patients on dialysis: a matched cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:829-35.
49. Jukema JW, Timal RJ, Rotmans JI, et al. Prophylactic Use of Implantable Cardioverter-Defibrillators in the Prevention of Sudden Cardiac Death in Dialysis Patients. *Circulation* 2019;139:2628-38.
50. Charytan DM, Patrick AR, Liu J, et al. Trends in the use and outcomes of implantable cardioverter-defibrillators in patients undergoing dialysis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2011;58:409-17.
51. El-Chami MF, Levy M, Kelli HM, et al. Outcome of Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation in Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:900-4.
52. Koman E, Gupta A, Subzposh F, Saltzman H, Kutalek SP. Outcomes of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients on hemodialysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2016;45:219-23.
53. Jadoul M, Thumma J, Fuller DS, et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:765-74.
54. Di Iorio B, Torraca S, Piscopo C, et al. Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: pilot study of single dialysis effects. *J Nephrol* 2012;25:653-60.
55. Pun PH, Horton JR, Middleton JP. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:797-803.
56. Kim ED, Parekh RS. Calcium and Sudden Cardiac Death in End-Stage Renal Disease. *Semin Dial* 2015;28:624-35.
57. Jefferies HJ, Burton JO, McIntyre CW. Individualised dialysate temperature improves intradialytic haemodynamics and abrogates haemodialysis-induced myocardial stunning, without compromising tolerability. *Blood Purif* 2011;32:63-8.
58. Odudu A, Eldehni MT, McCann GP, McIntyre CW. Randomized Controlled Trial of Individualized Dialysate Cooling for Cardiac Protection in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1408-17.
59. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int* 2011;79:250-7.
60. Chan CT, Greene T, Chertow GM, et al. Effects of frequent hemodialysis on ventricular volumes and left ventricular remodeling. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:2106-16.
61. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med* 2018;378:1704-14.
62. Louvet L, Büchel J, Steppan S, Passlick-Deetjen J, Massy ZA. Magnesium prevents phosphate-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:869-78.
63. Salem S, Bruck H, Bahlmann FH, et al. Relationship between magnesium and clinical biomarkers on inhibition of vascular calcification. *Am J Nephrol* 2012;35:31-9.
64. Meema HE, Oreopoulos DG, Rapoport A. Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1987;32:388-94.



65. Montezano AC, Zimmerman D, Yusuf H, et al. Vascular smooth muscle cell differentiation to an osteogenic phenotype involves TRPM7 modulation by magnesium. *Hypertension* 2010;56:453-62.
66. Montes de Oca A, Guerrero F, Martinez-Moreno JM, et al. Magnesium inhibits Wnt/ $\beta$ -catenin activity and reverses the osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells. *PLoS One* 2014;9:e89525.
67. Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnes Res* 2007;20:237-44.
68. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, Hayashi T, Rakugi H, Isaka Y. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 2014;85:174-81.
69. João Matias P, Azevedo A, Laranjinha I, et al. Lower serum magnesium is associated with cardiovascular risk factors and mortality in haemodialysis patients. *Blood Purif* 2014;38:244-52.
70. Lacson E, Jr., Wang W, Ma L, Passlick-Deetjen J. Serum Magnesium and Mortality in Hemodialysis Patients in the United States: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2015;66:1056-66.
71. Li L, Streja E, Rhee CM, et al. Hypomagnesemia and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66:1047-55.
72. de Roij van Zuijdewijn CL, Grooteman MP, Bots ML, et al. Serum Magnesium and Sudden Death in European Hemodialysis Patients. *PLoS One* 2015;10:e0143104.

## Sudden Cardiac Death for Maintenance Hemodialysis Patients

Kuan-Chieh Tu<sup>1</sup>, Tzu-Hsuan Yeh<sup>1</sup>, Hsien-Yi Wang<sup>1,2</sup>, Kuo-Chen Cheng<sup>1</sup>, and Jui-Yi Chen<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Chi-Mei Medical Center, Tainan, Taiwan

Sudden cardiac death is difficult to predict, and it is difficult to know the rhythm at the moment of occurrence. Sudden cardiac death often occurs to the patient with long-term hemodialysis. Therefore, the prevention of sudden cardiac death is important for hemodialysis patients. In pathophysiology, sudden cardiac death usually involves vulnerable heart, arrhythmogenic factors, and terminal arrhythmia. Among hemodialysis patients, the proportion of low-output heart failure is not as much as in the general population, but rather diastolic heart failure caused by myocardial hypertrophy is more common. Arrhythmogenic factors including level of potassium concentrations, different dialysate, history of acute myocardial infarction. Terminal arrhythmia, such as ventricular arrhythmia and bradyarrhythmia, may increase the risk of death. As the result, prevention of sudden cardiac death in hemodialysis patients includes avoiding rapid removal of potassium level or fluid, avoiding too high or too low calcium levels, lowering dialysate temperature, and increasing dialysis frequency. As for the prevention of sudden cardiac death by beta-blockers, Renin-Angiotensin-Aldosterone antagonist and HMG-CoA reductase inhibitor (Statin), there is still no conclusive evidence. (*J Intern Med Taiwan* 2021; 32: 313-321)