



Dijagnostika i lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi

Diagnosics and treatment of ischemic heart disease in hemodialysis patients

Dejan Petrović*, Vladimir Miloradović†, Mileta Poskurica*,
Biljana Stojimirović‡

Klinički centar Kragujevac, *Klinika za urologiju i nefrologiju, †Klinika za internu medicinu, Kardiološko odeljenje, Kragujevac, Srbija; Klinički centar Srbije, ‡Institut za urologiju i nefrologiju, Klinika za nefrologiju, Beograd, Srbija

Ključne reči:

koronarna bolest; arterioskleroza; hemodijaliza; faktori rizika; dijagnoza; lečenje.

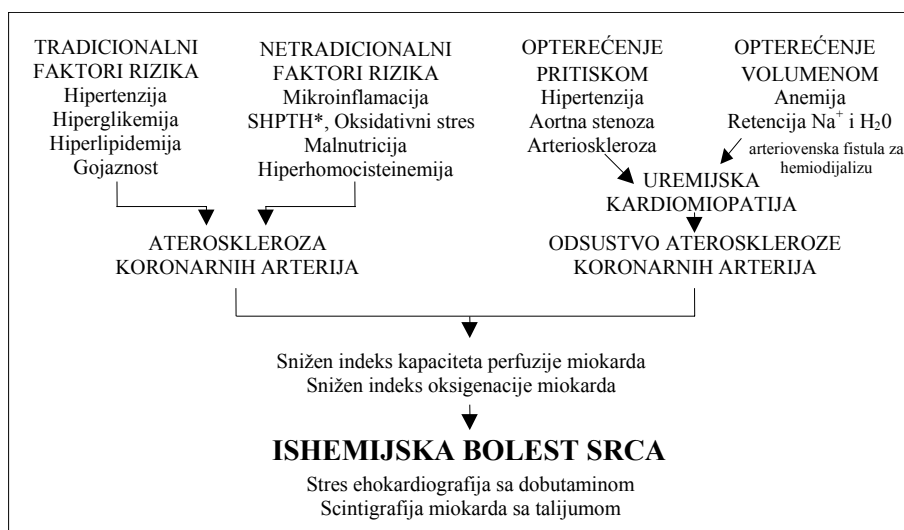
Key words:

coronary disease; arteriosclerosis; renal dialysis; risk factors; diagnosis; therapeutics.

Uvod

Ishemijska bolest srca je klinički sindrom u čijoj osnovi stoji nesklad između jačine protoka krvi kroz koronarne krvne sudove i metaboličkih zahteva miokarda. Prevalencija ishemijske bolesti srca kod bolesnika koji se leče hemodijalizom iznosi 40%¹. Osnovni razlog za nastanak ishemijske bolesti srca je ateroskleroza koronarnih arterija, a kod bolesnika na hemodijalizi prisutni su brojni faktori rizika koji dop-

rinose aterosklerozi: povišen arterijski krvni pritisak, poremećaj metabolizma lipida, mikroinflamacija, hiperhomocisteinemija, oksidativni stres i sekundarni hiperparatireoidizam¹⁻⁵. Uz to, kod 27% bolesnika na hemodijalizi simptomi ishemijske bolesti srca posledica su neaterosklerotskih promena koronarnih arterija, koje uključuju promene na malim krvnim sudovima miokarda (arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, deponovanja kalcijuma), a nastanku simptoma doprinosi i hipertrofija leve komore (slika 1)^{5,6}.



Sl. 1 – Faktori rizika od razvoja ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi (modifikovano prema referenci²)

*sekundarni hiperparatireoidizam

Faktori rizika od razvoja ishemijske bolesti srca

Faktori rizika povezani sa aterosklerozom koronarnih arterija

Kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega na hemodijalizi, uremijski milje pogoduje nastanku ateroskleroze i aterosklerotskih kardiovaskularnih komplikacija, a često je prisutan i razvoj ubrzane, galopirajuće ateroskleroze⁶.

Hipertenzija je nezavisan faktor rizika od razvoja ishemijske bolesti srca, a povećanje sistolnog arterijskog krvnog pritiska za 10 mmHg povećava rizik za 20–25%⁷. Kod bolesnika koji se leče hemodijalizom hipertenzija nastaje zbog preopterećenja volumenom i povećanja krutosti arterija. Ciljni predijalizni arterijski krvni pritisak treba da bude $\leq 140/90$ mmHg⁷⁻⁹. Lečenje hipertenzije kod ovih bolesnika treba da uključi određivanje odgovarajuće „suve telesne težine“ bolesnika, adekvatno trajanje hemodijalize, kontrolu unosa soli i vode, kao i primenu blokatora konvertaze angiotenzina I (ACE I) i/ili blokatora receptora za angiotenzin II (ARA), β -blokatora^{8,9}.

Dijabetes melitus je značajan faktor rizika od poremećaja funkcije endotela, razvoja ateroskleroze i ishemijske bolesti srca u populaciji bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega¹⁰⁻¹². Kontrola glikemije (glikolizirani hemoglobin – HbA_{1c} < 8%) značajno doprinosi smanjenju oštećenja srčanih struktura i poboljšanju funkcije miokarda bolesnika koji se leče hemodijalizom¹². Nivo HbA_{1c} kod bolesnika sa hroničnom slabošću bubrega treba da bude $\leq 7\%$, a kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti i leče se redovnim hemodijalizama HbA_{1c} $\leq 8\%$ ¹⁰⁻¹².

Mikroinflamacija je nezavisan faktor rizika od razvoja aterosklerotskih kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika koji se leče hemodijalizom^{13,14}. Kvalitet vode za hemodijalizu i biokompatibilnost dijalizne membrane imaju značajnu ulogu u izazivanju i održavanju hronične inflamacije niskog stepena kod ovih bolesnika. Normalna koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu iznosi ≤ 5 mg/L, a koncentracija CRP > 10 mg/L ukazuje na povećan rizik od razvoja aterosklerotskih kardiovaskularnih komplikacija¹⁴. Bikarbonatna hemodijaliza sa polisulfonskom biokompatibilnom membranom i upotreba ultračistog rastvora za hemodijalizu, značajno doprinose smanjenju koncentracije CRP¹⁵.

Hiperhomocisteinemija (homocistein > 15 μ mol/L) nezavisan je faktor rizika od razvoja ateroskleroze kod bolesnika koji se leče hemodijalizom¹⁶. Hiperhomocisteinemija blokira aktivnost enzima dimetilarginin-dimetilhidrolaze, koji ima važnu ulogu u procesu razgradnje asimetričnog dimetilarginina (ADMA), doprinosi nakupljanju ADMA u endotelnim ćelijama krvnih sudova i otpočinjanju procesa ateroskleroze¹⁷⁻¹⁹. Primena folana, vitamina B₆, vitamina B₁₂ i aktivnog metabolita folne kiseline (N⁵-metiltetrahidrofolat), značajno doprinosi smanjenju koncentracija homocisteina u serumu bolesnika koji se leče hemodijalizom^{19,20}.

Hiperlipidemija je nezavisan faktor rizika od razvoja ateroskleroze kod bolesnika koji se leče hemodijalizom. Povećana koncentracija apolipoproteina (apo) C-III i smanjen odnos apo A-I/apo C-III, apo C-II/apo C-III i apo E/apo C-III

glavne su karakteristike uremijske hiperlipidemije^{21,22}. Bolesnici na hemodijalizi imaju povišenu koncentraciju triglicerida, lipoproteina bogatih trigliceridima koji sadrže apo B lipoprotein vrlo male gustine (VLDL) i lipoproteini srednje gustine (IDL), čestica oksidativno izmenjenog lipoproteina male gustine (LDL) – oxLDL i lipoproteina (a). Koncentracije ukupnog holesterola i lipoproteina male gustine (LDL) pokazuju tendenciju kretanja ka normalnim vrednostima, dok je koncentracija lipoproteina velike gustine (HDL) smanjena^{21,22}. Kod bolesnika koji se leče hemodijalizom čija je koncentracija albumina u serumu > 45 g/L u odsustvu mikroinflamacije i malnutricije, treba primeniti statine, ukoliko je koncentracija ukupnog holesterola > 6,20 mmol/L (> 240 mg/dL)^{21,22}. Prema *National Cholesterol Education Program* (NCEP) smernicama, kod bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama sa povišenim rizikom od razvoja kardiovaskularnih komplikacija, ciljni nivo LDL holesterola treba da bude < 2,60 mmol/L, a triglicerida < 1,70 mmol/L^{21,22}.

Poremećaj metabolizma kalcijuma, fosfata i parathormona ima značajnu ulogu u nastanku kalcifikacija koronarnih arterija, destabilizaciji aterosklerotskih plakova i nastanku valvularnih bolesti srca kod bolesnika koji se leče hemodijalizom^{23,24}. Kod ovih bolesnika proizvod solubiliteta $\geq 5,32$ mmol²/L² (≥ 65 mg²/dL²) povezan je sa kalcifikacijom koronarnih arterija²⁵. Kod bolesnika koji se leče hemodijalizom upotreba vezača fosfata koji ne sadrže kalcijum, novih metabolita vitamina D, kalcimimetika i pažljiv odabir rastvora za hemodijalizu prema koncentraciji kalcijuma u njemu sprečavaju razvoj kalcifikacija i umanjuju progresiju postojećih kalcifikacija koronarnih arterija²⁴⁻²⁷.

Faktori rizika koji nisu povezani sa aterosklerozom koronarnih arterija

U populaciji bolesnika koji se leče hemodijalizom razvoju ishemijske bolesti srca doprinose i hipertrofija miokarda leve komore, fibroza intersticijuma miokarda i promene u mikrocirkulaciji miokarda, koje se manifestuju povećanjem debljine arterija i interkapilarne difuzione distance za kiseonik²⁸⁻³¹.

Hipertrofija leve komore je glavni faktor rizika od razvoja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika na hemodijalizi. Prevalencija hipertrofije leve komore kod ovih bolesnika iznosi 75%, a glavni faktori rizika od njenog razvoja su povišen arterijski krvni pritisak, arterioskleroza, aortna stenoza, anemija, povećan volumen ekstracelularne tečnosti (retencija natrijuma i vode) i povećan protok krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu³²⁻³⁷.

Rizik od *de novo* razvoja ishemijske bolesti srca statistički je značajno viši kod bolesnika sa indeksom mase leve komore (LVMi) > 160 g/m², u odnosu na bolesnike sa LVMi < 150 g/m². Koncentrična hipertrofija leve komore, dilatacija leve komore i poremećaj sistolne funkcije leve komore nezavisni su faktori rizika od *de novo* razvoja ishemijske bolesti srca³⁷.

Klinička slika ishemijske bolesti srca

Asimptomatska bolest koronarnih arterija prisutna je kod 53% bolesnika koji se leče hemodijalizom³⁸. Kliničko ispoljavanje akutnog koronarnog sindroma nekarakteristično

je kod ovih bolesnika (odsustvo bola u grudima i elevacije ST segmenta), što onemogućava njegovo pravovremeno otkrivanje³⁹. Samo 19,1% bolesnika sa akutnim infarktom miokarda koji se leče hemodijalizom ima elevaciju ST segmenta, u odnosu na 35,9% kod bolesnika koji se ne leče hemodijalizom³⁹. Novonastali blok leve grane, kao posledica akutnog koronarnog sindroma, češći je kod bolesnika koji se leče hemodijalizom (8,1% prema 5,8%)³⁹. Zbog zakašnjenja u dijagnostikovanju akutnog koronarnog sindroma onemogućena je pravovremena primena reperfuzione terapije. Samo 10,2% bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, koji se leče hemodijalizom primi reperfuzionu terapiju, u poređenju sa 24,6% nedijaliznih bolesnika³⁹. Elevacija ST segmenta i novonastali kompletan blok leve grane kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda koji se leče hemodijalizom ukazuju na potrebu primene reperfuzione terapije (akutne koronarne reperfuzije)³⁹.

Posle preležanog akutnog infarkta miokarda kod bolesnika koji se leče hemodijalizom jednogodišnja stopa mortaliteta iznosi 59%, a stopa dvogodišnjeg mortaliteta 73%. Ovako loš ishod akutnog infarkta miokarda posledica je nepravovremene dijagnostike (atipična prezentacija akutnog infarkta miokarda) i neblagovremene primene odgovarajuće terapije³⁹.

Kod bolesnika koji se leče hemodijalizom postoji visok rizik od nastanka iznenadne srčane smrti⁴⁰. Kod njih je stopa iznenadne srčane smrti 5–7% godišnje⁴¹. Glavni uzroci za njen nastanak su koronarna arterijska bolest srca, hipertrofija leve komore i smanjena koronarna perfuzija, i promene u koncentraciji elektrolita u toku hemodijalize³⁹⁻⁴².

Dijagnostika ishemijske bolesti srca

Procena kardiovaskularnog statusa bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega uključuje evaluaciju biohemijskih parametara, elektrokardiografiju, ehokardiografiju, scintigrafiju miokarda, stres ehokardiografiju i elektronsku kompjuterizovanu tomografiju (*Electron-beam ultrafast computed tomography* – EBCT), koja je specifična za procenu sadržaja kalcijuma u koronarnim arterijama⁴³.

Neinvazivna dijagnostika ishemijske bolesti srca

U kliničkoj kardiologiji koriste se četiri grupe laboratorijskih testova: I – za određivanje faktora kardiovaskularnog rizika (homocistein, ADMA, lipidi, oxLDL, malondialdehid); II – za procenu mikroinflamacije, nestabilnosti plaka koronarnih arterija i rizika njegovog prskanja (CRP, holin); III – za određivanje pokazatelja ishemijske bolesti srca i oštećenja srčanog tkiva (albumin izmenjen ishemijskom – *ischemia modified albumin* – IMA) kreatinin kinaza (CK), laktat dehidrogenaza (LDH), glutamat oksaloacetat transaminaza (AST), srčani troponini (cTn) i IV – za određivanje pokazatelja funkcije miokarda (određivanje srčanih natriuretskih hormona: atrijalni natriuretski peptid, moždani natriuretski peptid, N-terminalni proBNP)⁴⁴⁻⁴⁶.

Mioglobin je protein molekulske mase 17 kDa, nalazi se u citoplazmi mišićnih ćelija srca i skeleta, i lako se iz njih oslobađa posle oštećenja¹². Njegova koncentracija u serumu

raste nakon 1,5–2 sata od oštećenja miokarda. Prema preporukama *European Society of Cardiology/American College of Cardiology* (ESC/ACC) koncentracija mioglobina i izoenzima CK nađenog u srčanom mišiću (CK-MB) u plazmi koriste se kao rani pokazatelji oštećenja miokarda^{47,48}. Međutim, aktivnost CK-MB nije potpuno pouzdana za dijagnostikovanje oštećenja miokarda kod bolesnika na hemodijalizi, jer može biti povećana kod 5–50% bolesnika i u odsustvu srčanih simptoma ili podataka o oštećenju miokarda⁴⁸.

Srčani troponini (cTnT i cTnI) pokazuju oštećenje ćelija miokarda⁴³⁻⁴⁶. Koncentracija cTn povišena je kod 40% bolesnika koji se leče hemodijalizom, bez simptoma od akutnog koronarnog sindroma. Kod ovih bolesnika, cTnT pokazuje supkliničko oštećenje ćelija miokarda (*minimal myocardial damage*) i prediktor je razvoja opšteg i kardiovaskularnog mortaliteta, dok cTnI pokazuje razvoj akutnog koronarnog sindroma (cTnI ≥ 2 ng/mL uz progresivni porast u toku vremena)^{43,46,49}.

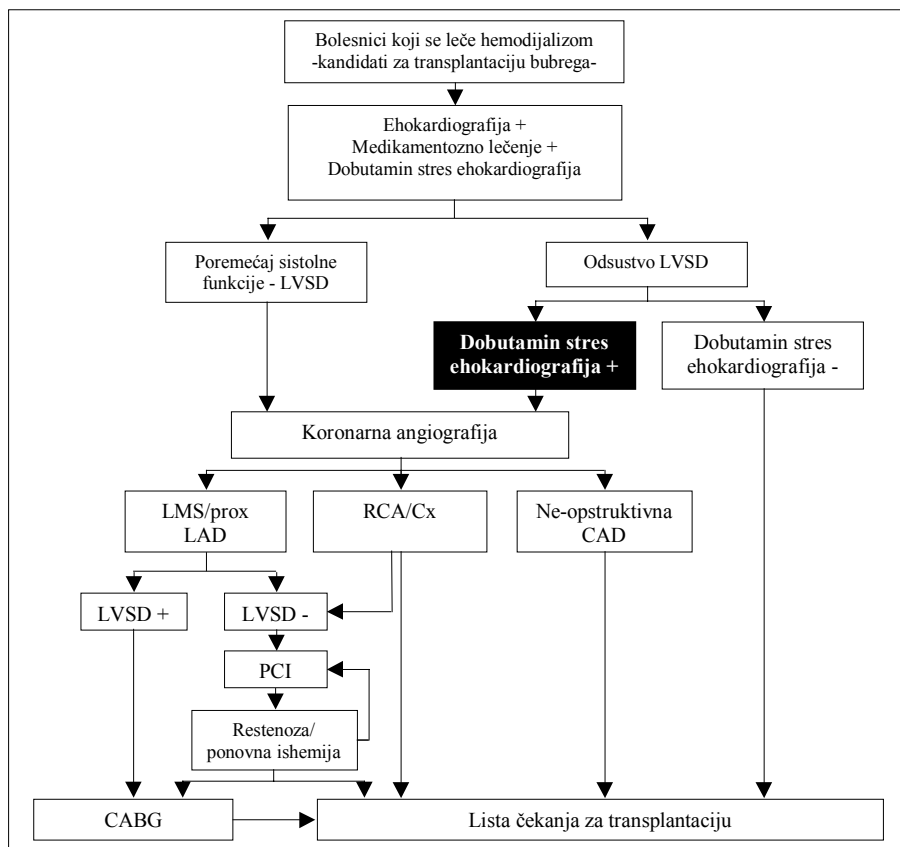
Stres testovi koji se zasnivaju na fizičkom opterećenju, kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega imaju ograničenu vrednost zbog smanjene tolerancije fizičkog opterećenja. Od svih farmakoloških stres testova za dokazivanje ishemijske bolesti srca kod ovih bolesnika najveći značaj ima stres ehokardiografski test sa dobutaminom (slika 2). Talijumski stres test (²⁰¹Ta-scintigrafija miokarda), takođe, koristiti se za dijagnostikovanje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi⁵⁰. Za dokazivanje kalcifikacija koronarnih arterija (kalcifikacija medije) kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega najveći značaj ima EBCT⁵¹.

Dijagnostika akutnog koronarnog sindroma

Prema preporukama ACC/ESC infarkt miokarda definiše se kao spontani anginozni bol u trajanju dužem od 20 minuta. Praćen je povećanjem koncentracije cTn (cTnI), elevacijom ST segmenta $\geq 0,2$ mV u odvodima V1–V3, ili $\geq 0,1$ mV u ostalim odvodima, ili prisustvom Q-talasa u odvodima V1–V3, ili Q-talasa ≥ 1 mm i šireg od ≥ 30 ms u najmanje dva uzastopna odvoda. Pojava novog bloka leve grane, takođe, može da ukaže na razvoj akutnog infarkta miokarda⁴³. Koncentracija cTnI (progresivni porast u toku vremena) osetljiva je za dijagnostikovanje akutnog infarkta miokarda kod bolesnika na hemodijalizi. Koncentracija cTnI ≥ 2 ng/mL, uz progresivni porast u toku vremena, ukazuje na akutni infarkt miokarda, kao i odnos CK-MB/ukupni CK veći od 5% [(CK-MB/CK) x 100 (%)]. Koncentracija ukupne CK > 232 U/L i CK-MB > 16 U/L, kao i odnos CK-MB²/CK-MB 1 $\geq 1,5$ takođe ukazuju na akutni infarkt miokarda⁴³.

Invazivna dijagnostika ishemijske bolesti srca

Zlatni standard za dijagnostikovanje koronarne arterijske bolesti srca kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega je angiografija koronarnih arterija (koronarografija)⁵¹. Koronarografija omogućava utvrđivanje lokalizacije aterosklerotskih plakova i procenu broja zahvaćenih koronarnih arterija i hemodinamske značajnosti mesta



Sl. 2 – Skrining za dijagnostikovanje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi

LVSD – left ventricular systolic dysfunction; LMS – left main stem; LAD – left artery descendens; RCA – right coronary artery; Cx – circumflex artery; CAD – koronarna arterijska bolest; CABG – hirurški koronarni arterijski by pass; PCI – perkutane koronarne intervencije

stenoze koronarne arterije. Na osnovu toga bira se interventna procedura⁵¹. Za određivanje lokalizacije kalcifikacija u aterosklerotskom plaku koronarnih arterija koristi se intravaskularni ultrazvuk⁵¹.

Kod bolesnika sa hroničnom slabošću bubrega invazivna evaluacija koronarne arterijske bolesti srca povećava rizik od razvoja nefropatije izazvane kontrastom (kontrastna nefropatija). Kontrastna nefropatija se definiše kao apsolutni porast koncentracije kreatinina u serumu $\geq 44,2 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) ili relativni porast $\geq 25\%$ od bazalne vrednosti posle primene kontrasta⁵¹.

Lečenje ishemijske bolesti srca

Kod bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega i završnim stadijumom hronične slabosti bubrega sprečavanje razvoja koronarne arterijske bolesti treba da uključi kontrolu faktora rizika od razvoja ateroskleroze (tabela 1)^{52, 53}.

Lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega podrazumeva primenu primarne i sekundarne terapijske strategije. Primarna terapijska prevencija podrazumeva blagovremeno uključivanje antiagregacijske terapije, statina i beta blokatora⁵⁴⁻⁶⁰.

Sekundarna prevencija ishemijske bolesti srca kod bolesnika u završnom stadijumu hronične slabosti bubrega i na hemodijalizi treba da uključi koronarnu revaskularizaciju koronarnih arterija i, eventualno, perkutanu implantaciju kardioverter defibrilatora^{29, 55}.

Prema nalazu koronarografije bolesnici se mogu podeliti u dve grupe, u grupu sa visokim rizikom od razvoja akutnog koronarnog sindroma (koronarna arterijska bolest glavne leve koronarne arterije, trosudovna bolest – ateroskleroza sva tri koronarna arterijska krvna suda, umereni simptomi i smanjena funkcija leve komore, dvosudovna bolest sa zahvatanjem proksimalnog dela leve koronarne arterije) i u grupu sa niskim rizikom od razvoja akutnog koronarnog sindroma (jednosudovna bolest – zahvaćenost samo jednog koronarnog krvnog suda i dobra funkcija miokarda)^{54, 61}. Kod bolesnika sa visokim rizikom *coronary artery by pass grafting* snižava rizik od akutnog koronarnog sindroma, a kod bolesnika sa niskim rizikom indikovana je medikamentna terapija i perkutana transluminalna angioplastika ili ugradnja stenta *coronary artery stenting* (slika 3)^{54, 61}.

Da bi se izabrala odgovarajuća interventna procedura kod bolesnika koji imaju kalcifikaciju aterosklerotskih plakova koronarnih arterija potrebno je utvrditi da li je kalcijum u plaku lokalizovan u bazalnom delu ili na površini plaka⁵¹. Kod površinske kalcifikacije aterosklerotskih plakova koronarnih arterija metoda izbora je visokofrekventna rotaciona aterektomija *high-frequency rotational atherectomy*, a ako je kalcifikacija u bazalnom delu plaka indikovana je balon dilatacija ili ugradnja stenta⁵¹.

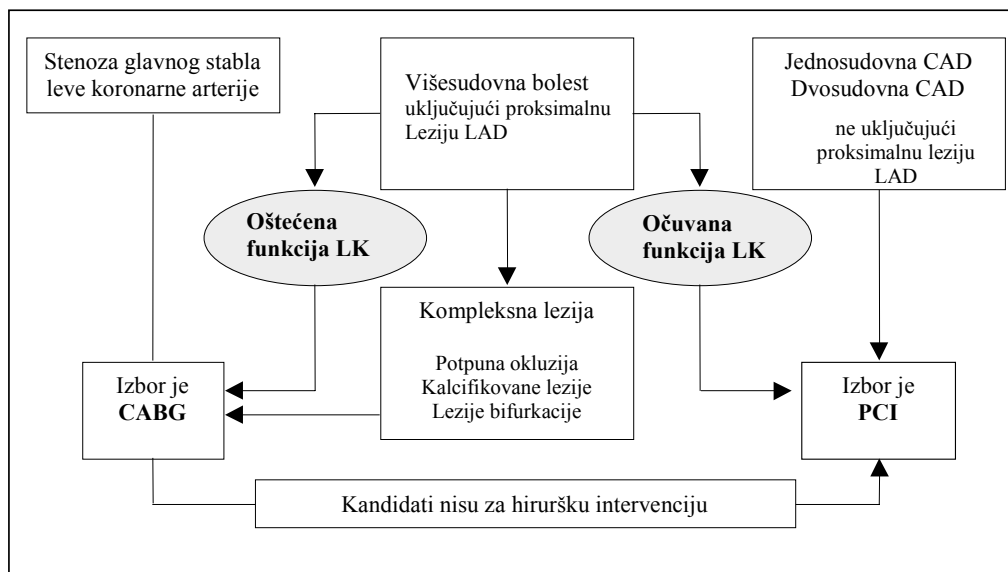
Kod bolesnika na hemodijalizi kojima je urađena koronarografija i ugrađen stent koronarnih arterija indikovana je primena antiagregacijske terapije, uključujući i blokator glikoprotein IIb/IIIa receptora^{51, 54, 61}.

Tabela 1

Ciljne vrednosti faktora rizika za sprečavanje razvoja ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi (modifikovano prema referenci 52)

Faktori rizika	Ciljna vrednost
Hipertenzija	Predijalizni arterijski krvni pritisak < 140/90 mmHg
Hiperglikemija	Glikozilirani hemoglobin ≤ 8,0%
Hiperhomocistinemija	Homocistein < 15 μmol/l
Hiperlipidemija	LDL holesterol < 2,6 mmol/L
Anemija	Hct = 33–36%, Hb = 110–120 g/L
Albumin	Koncentracija albumina = 35–55 g/L
Inflamacija	C-reaktivni protein < 10 mg/L
Q _{AV} (mL/min)	Protok krvi kroz vaskularni pristup za HD – Q _{AV} = 500–1000 mL/min
Sekundarni hiperparatireoidizam	[PO ₄ ³⁻] < 1,8 mmol/L, [Ca ²⁺] x [PO ₄ ³⁻] < 4,4 mmol ² /L ² , iPTH 100–300 pg/mL

Hct – hematokrit; Hb – hemoglobin; Q_{AV} – protok krvi kroz arterio-vensku fistulu; PO₄³⁻ – jon fosfata; [Ca²⁺] x [PO₄³⁻] – proizvod solubiliteta; PTH – intaktni parathormon



Sl. 3 – Algoritam za izbor načina revaskularizacije koronarnih arterija kod bolesnika koji se leče hemodijalizom (modifikovano prema referenci 62)

LK – leva komora; CAD – koronarna arterijska bolest; LAD – left anterior descendens; CABG – coronary artery bypass grafting; PCI – percutaneous coronary intervention

Bolesnici sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega izloženi su povišenom riziku od smrti zbog ishemijske bolesti srca. U poslednjoj deceniji utvrđeno je da metabolički milje koji nastaje kao posledica gubitka funkcije bubrega ubrzava proces ateroskleroze. Visoka prevalencija ateroskleroze kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične

slabosti bubrega zahteva rano otkrivanje faktora rizika od ateroskleroze i pravovremenu primenu odgovarajuće terapije radi postizanja ciljnih vrednosti faktora rizika i sprečavanja i usporavanja razvoja aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti u ovoj populaciji bolesnika^{61–64}.

L I T E R A T U R A

1. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(7): 1606–15.
2. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 5: 58–68.
3. Petrović D, Stojimirović B. Prevalence of risk factors for development of cardiovascular complications in hemodialysis patients. In: Radenković S. (editor.) *Cardioneurology 3*. Naiss: GIP "PUNTA", 2007. p. 35–43. (Serbian)
4. Petrović D, Stojimirović B. Blood flow through vascular approach of hemodialysis – risk factors for the development of cardiovascular complications in hemodialysis patients. *Med Pregl* 2007; 60(3–4): 183–6. (Serbian)
5. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martín-Malo A, Wanner C, Yaqoob M, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(3): 459–68.
6. Goldsmith DJ, Covic A. Coronary artery disease in uremia: etiology, diagnosis, and therapy. *Kidney Int* 2001; 60(6): 2059–78.
7. Wheeler DC, Baigent C. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure. In: Loscalzo J, London GM, editors. *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*. New York: The Oxford University Press 2000; p. 3–28.
8. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luño J, Yaqoob M. Accorde Programme. Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(5): 1058–68.

9. *Agarwal R.* Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients-past lessons and future opportunities. *Kidney Int* 2005; 67(1): 1–13.
10. *Levey AS, Eknoyan G.* Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(4): 828–33.
11. *Foley R.* Cardiovascular disease in diabetic patients with renal disease. *Acta Diabetol* 2002; 39 (Suppl 1): 9–14.
12. *Marwick TH.* Diabetic heart disease. *Heart* 2006; 92(3): 296–300.
13. *Lacson E Jr, Levin NW.* C-reactive protein and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004; 17(6): 438–48.
14. *Petrović D, Obrenović R, Poskaurica M, Stojimirović B.* Correlation of C-reactive protein with echocardiographic parameters of hypertrophic and ischemic heart disease in patients on regular hemodialyses. *Med Pregl* 2007; 60 Suppl 2: 160–4. (Serbian)
15. *Ward RA.* Ultrapure dialysate. *Semin Dial* 2004; 17(6): 489–97.
16. *Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G.* Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: S77–S80.
17. *Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Fermo I, Benedetto FA, Cataliotti A, et al.* Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61(2): 609–14.
18. *Massy ZA.* Potential strategies to normalize the levels of homocysteine in chronic renal failure patients. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 84): 134–6.
19. *Petrović D, Stojimirović B.* Homocystein – a risk factor for the development of cardiovascular complications in hemodialysis patient. In: *Radenković S*, editor. *Cardiography 2*. Niš: GIP "PUNTA"; 2005 p. 31–6. (Serbian)
20. *Buccianti G, Raselli S, Baragetti I, Bamonti F, Corghi E, Novembrino C, et al.* 5-methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(5): 857–64.
21. *Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al.* Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291(4): 451–9.
22. *Petrović D, Stojimirović B.* Managing dyslipidemia in dialysis patients. In: *Stefanović V*, editor. *Nephrology based on proofs*. Niš: School of Medicine; 2006. p. 69–79. (Serbian)
23. *McCullough PA.* Coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3): 611–6.
24. *Petrović D, Stojimirović B.* Secondary hyperparathyroidism – a risk factor for the development of cardiovascular complications in hemodialysis patients. *Med Pregl* 2009; 62: (In press) (Serbian)
25. *Block G, Port FK.* Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003; 16(2): 140–7.
26. *Chertow GM, Burke SK, Raggi P.* *Treat to Goal Working Group.* Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62(1): 245–52.
27. *Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al.* Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68(4): 1815–24.
28. *Amann K, Ritz E.* The heart in renal failure: morphological changes of the myocardium–new insights. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4: 109–13.
29. *Amann K, Tyralla K.* Cardiovascular changes in chronic renal failure–pathogenesis and therapy. *Clinical nephrology* 2002; 58 (Suppl 1): S62–72.
30. *Tyralla K, Amann K.* Cardiovascular changes in renal failure. *Blood Purif* 2002; 20: 462–5.
31. *Gross ML, Ritz E.* Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia-beyond coronary heart disease. *Semin Dial* 2008; 21(4): 308–18.
32. *Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN.* Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(5): 1079–84.
33. *Rigatto C, Parfrey PS.* Uraemic cardiomyopathy: An overload cardiomyopathy. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4: 93–5.
34. *Stojimirović B, Petrović D, Obrenović R.* Left ventricle hypertrophy in hemodialysis patients: significance of anemia. *Med Pregl* 2007; 60(Suppl 2): 155–9. (Serbian)
35. *Petrović D, Stojimirović B.* Left ventricle hypertrophy – risk factor for the development of ischemic heart disease. In: *Poskaurica M*, editor. *Ischemic heart disease in patients with end stage chronic renal failure*. Kragujevac: Inter Print 2007. p. 46–58. (Serbian)
36. *Petrović D, Stojimirović B.* Left ventricle hypertrophy in patients treated with regular hemodialysis. *Med Pregl* 2008; 61(7–8): 369–74. (Serbian)
37. *London GM.* Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16(2): 85–94.
38. *Berl T, Henrich W.* Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(1): 8–18.
39. *Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD, Blaney M.* Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116(13): 1465–72.
40. *Herzog CA.* Can we prevent sudden cardiac death in dialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2(3): 410–2.
41. *Sood MM, Pauly RP, Rigatto C, Komenda P.* Left ventricular dysfunction in the haemodialysis population. *NDT Plus* 2008; 1: 199–205.
42. *Herzog CA, Mangrum JM, Passman R.* Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21(4): 300–7.
43. *Hussein M, Mooij J, Ronjuleh H, Al Shenani O.* Cardiac troponin-I and its prognostic significance in a dialysis population. *Hemodial Int* 2004; 8(4): 332–7.
44. *Panteghini M.* Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25(14): 1187–96.
45. *Panteghini M.* Biochemical markers of cardiac diseases. *Jugoslav Med Biohem* 2004; 23(3): 201–11.
46. *Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Stojimirović B.* Clinical importance of biochemical markers of cardiac damage in hemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2008; 9(1): 5–8.
47. *Kemp M, Donovan J, Higham H, Hooper J.* Biochemical markers of myocardial injury. *Br J Anaesth* 2004; 93(1): 63–73.
48. *Beciani M, Tedesco A, Violante A, Cipriani S, Azgarito M, Sturniolo A, et al.* Cardiac troponin I (2nd generation assay) in chronic haemodialysis patients: prevalence and prognostic value. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(5): 942–6.
49. *Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B.* Cardiac troponins and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Clin Lab* 2008; 54(5-6): 145–52.
50. *Johnston N, Dargie H, Jardine A.* Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: Ischaemic heart disease. *Heart* 2008; 94(8): 1080–8.
51. *Bocksch W, Fateh-Moghadam S, Mueller E, Huebns S, Waigand J, Dietz R.* Percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28(5–6): 270–4.
52. *Massy ZA, Kasiske BL.* Prevention of cardiovascular complications in chronic renal disease. In: *Loscalzo J, London GM*, editors. *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*. New York: The Oxford University Press; 2000. p. 463–81.
53. *Johnson DW, Craven AM, Isbel NM.* Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: an evidence-based review. *Hemodial Int* 2007; 11(1): 1–14.
54. *Murphy SW.* Management of heart failure and coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003; 16(2): 165–72.

55. *Herzog CA*. How to manage the renal patient with coronary heart disease: the agony and the ecstasy of opinion-based medicine. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(10): 2556–72.
 56. *Herzog CA*. Cardiac arrest in dialysis patients: approaches to alter an abysmal outcome *Kidney Int* 2003; 63(Suppl 84): S197–S200.
 57. *Dennis VW*. Coronary Heart Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(11 Suppl 2): S103–S106.
 58. *McCullough PA*. Evaluation and treatment of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 67(Suppl 95): S51–8.
 59. *Furgeson SB, Chonchol M*. Beta-blockade in chronic dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21(1): 43–8.
 60. *Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF*. The renal patient with coronary artery disease: current concepts and dilemmas. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(7): 1343–53.
 61. *Nolan CR*. Strategies for improving long-term survival in patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(Suppl 2): 120–7.
 62. *Williams ME*. Coronary revascularization in diabetic chronic kidney disease/end-stage renal disease: a nephrologist's perspective. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(2): 209–20.
 63. *Petrović D, Stojimirović B*. Cardiovascular morbidity and mortality in patients treated with hemodialysis-epidemiological analysis. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(12): 893–900.
 64. *Remppis A, Ritz E*. Cardiac problems in the dialysis patients: beyond coronary disease. *Semin Dial* 2008; 21: 319–25.
- Rad primljen 15. I 2009.