

Pregled literature

Kardiovaskularne bolesti kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom

Dejan Petrović¹, Vladimir Miloradović², Mileta Poskurica¹, Biljana Stojimirović³

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

²Centar za kardiologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

³Klinika za nefrologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti bolesnika koji se liječe hemodijalizom. Rad je imao za cilj da utvrdi faktore rizika, mehanizme razvoja kardiovaskularnih bolesti i ukaže na značaj njihovog pravovremenog liječenja.

Analizirani su stručni radovi i kliničke studije koje se bave etiopatogenezom, dijagnostikom i liječenjem kardiovaskularnih bolesti bolesnika na hemodijalizi. Hipertrofija lijeve komore nastaje zbog opterećenja lijeve komore pritiskom ili volumenom. Prisutna je kod 75% bolesnika, a liječi se optimalnom kontrolom arterijskog krvnog pritiska i korekcijom anemije. Ishemijska bolest srca nastaje zbog ateroskleroze koronarnih arterija i uremijske kardiomiopatije. Prisutna je kod 40% bolesnika, a liječi se antiagregacionim lijekovima, statinima, beta blokatorima i perkutanom koronarnim intervencijama. Srčana slabost nastaje zbog smanjene kontraktilnosti miokarda ili zbog nesposobnosti lijeve komore da primi odgovarajuću količinu krvi. Prisutna je u 40% bolesnika, a liječi se lijekovima koji blokiraju neurohormonalnu aktivaciju, smanjuju kongestiju, kontrolišu frekvenciju srčanog rada i terapijskim procedurama za regresiju hipertrofije lijeve komore i sprečavanje ishemijske miokarda. Perikardni izliv nastaje zbog visokih vrijednosti azotnih materija, opterećenja volumenom i nekontrolisanog sekundarnog hiperparatireoidizma. Prisutan je kod 20% bolesnika, a liječi se intenziviranom hemodijalizom i perikardiocentezom. Infektivni endokarditis nastaje zbog infekcije vaskularnog pristupa za hemodijalizu. Glavni uzročnik je *Staphylococcus aureus*, a najčešće primjenjivan antibiotik je vankomicin. Kalcifikacije srčanih valvula nastaju zbog nekontrolisanog sekundarnog hiperparatireoidizma, koji se liječi restrikcijom unosa fosfata, vezačima fosfata koji ne sadrže kalcijum, novim metabolitima vitamina D i kalcimimeticima.

*Adresa autora:
Doc. dr Dejan Petrović
Centar za nefrologiju i dijalizu,
KC "Kragujevac"
Zmaj Jovina 30,
34000 Kragujevac
E-mail: aca96@eunet.rs*

Rano otkrivanje faktora rizika i pravovremena primjena strategije liječenja sprečavaju razvoj kardiovaskularnih bolesti bolesnika koji se liječe hemodijalizom.

Ključne riječi: faktori rizika, kardiovaskularne bolesti, hemodijaliza

Uvod

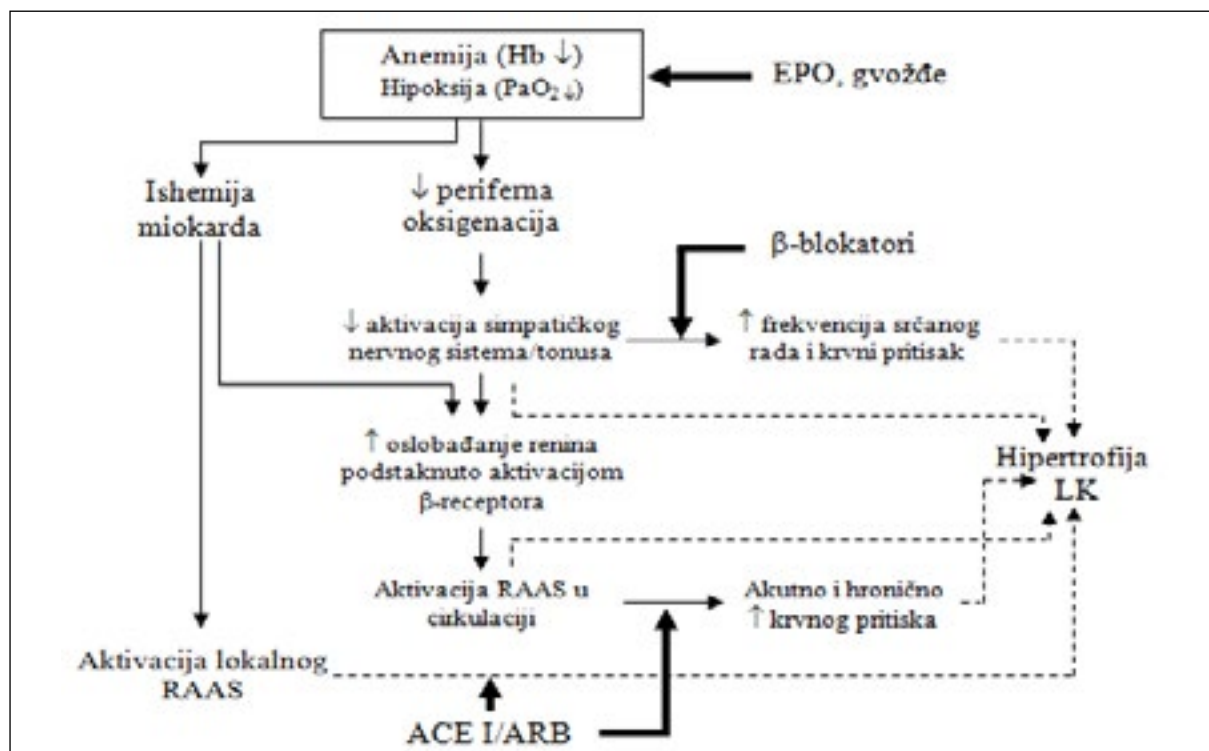
Kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta. Stopa kardiovaskularnog mortaliteta kod ovih bolesnika iznosi približno 9% godišnje [1,2]. Među kardiovaskularnim bolestima najveća je prevalencija hipertrofije lijeve komore, ishemijske bolesti srca i kongestivne srčane slabosti (Shema 1) [1,2]. Kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom prisutni su brojni faktori rizika (povišen arterijski krvni pritisak, poremećaj metabolizma lipida, oksidativni stres, povećana koncentracija asimetričnog dimetil-arginina, mikroinflamacija, hiperhomocisteinemija, anemija, sekundarni hiperparatiroidizam, povećan protok krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu), koji su odgovorni za povećanu incidenciju razvoja ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti [2-8]. Otkrivanje faktora rizika koji utiču na preoblikovanje miokarda lijeve komore i na razvoj ubrzane ateroskleroze, omogućava pravovremenu primjenu odgovarajućeg liječenja u cilju sprečavanja razvoja kardiovaskularnih bolesti kod ovih bolesnika [9].

U daljem tekstu opisane su najčešće kardio-

vaskularne bolesti kod bolesnika koji se liječe ponavljanim hemodijalizama: hipertrofija lijeve komore, ishemijska bolest srca, kongestivna srčana slabost, perikarditis/perikardni izliv, infektivni endokarditis i kalcifikacija srčanih valvula.

Hipertrofija lijeve komore

Kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom, hipertrofija lijeve komore nastaje zbog povišenog arterijskog krvnog pritiska, povećanja krutosti perifernih arterija (arterioskleroza), stečene aortne stenozе (sekundarni hiperparatiroidizam/kalcifikacija aortne valvule), anemije, retencije natrijuma i vode i povećanog protoka krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu [10-14]. Povišen arterijski krvni pritisak preopterećuje lijevu komoru i za posljedicu ima razvoj koncentrične hipertrofije, dok preopterećenje volumenom dovodi do razvoja ekscentrične hipertrofije lijeve komore [15,16]. Hipertrofiju lijeve komore ima 75% bolesnika koji se liječe hemodijalizom, a ona u toku svog razvoja prolazi kroz dvije faze. U fazi adaptacije, hipertrofija lijeve komore nastaje kao



Modifikovano prema referenci [24]

EPO-eritropoetin, ACE I - blokatori konvertaze angiotenzina I, ARB - blokatori receptora za angiotenzin II

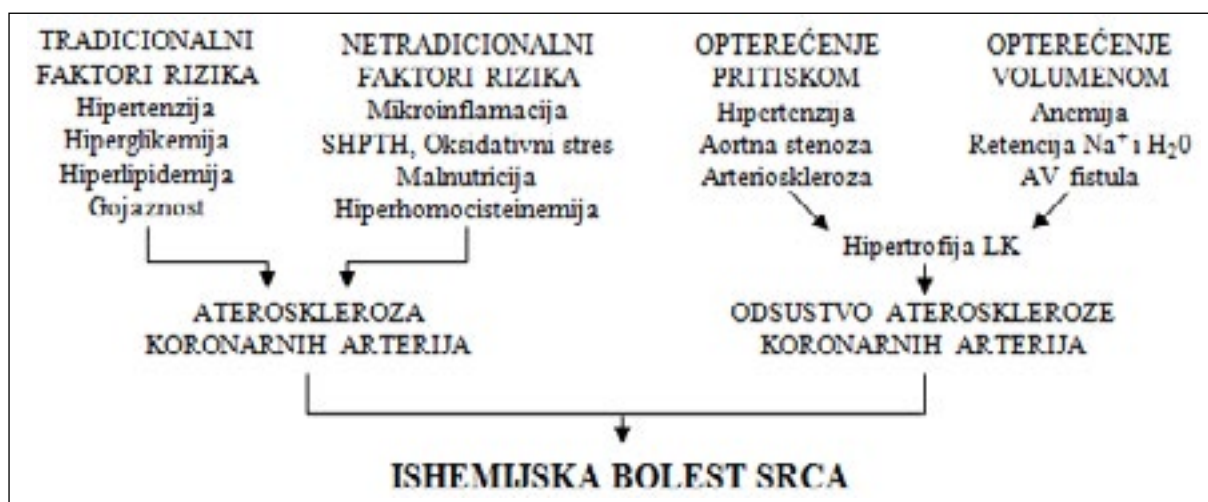
Shema 1. Terapijski pristup kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom sa hipertrofijom lijeve komore

odgovor na povećan tenzioni stres zida lijeve komore i ima zaštitno dejstvo. Kada volumen i pritisak opterećuju lijevu komoru, hronično i nekontrolisano adaptivna hipertrofija prelazi u maladaptivnu hipertrofiju lijeve komore u kojoj se gube miociti, remeti sistolna funkcija i razvija srčana slabost [15,16]. Hipertrofija lijeve komore je faktor rizika za razvoj nepovoljnog ishoda kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom [17]. Ehokardiografija ima ključnu ulogu u dijagnostikovanju hipertrofije lijeve komore [18,19]. Pravovremeno otkrivanje faktora rizika i primjena odgovarajućeg liječenja omogućavaju regresiju hipertrofije lijeve komore kod bolesnika na hemodijalizi (Shema 1) [20-24].

Ishemijska bolest srca

Ishemijska bolest srca je klinički sindrom u čijoj osnovi je nesklad između jačine protoka krvi kroz koronarne krvne sudove i metaboličkih zahtjeva miokarda [25]. Osnovni razlog za nastanak ishemijske bolesti srca je ateroskleroza koronarnih arterija. Ipak, kod 27% bolesnika na hemodijalizi, koji imaju ishemijsku bolest srca, simptomi ishemijske bolesti srca nisu posljedica ateroskleroze, već su posljedica promjena na malim krvnim sudovima miokarda (arterijska hipertenzija, *diabetes mellitus*, deponovanja kalcijuma), a nastanku simptoma doprinosi i hipertrofija lijeve komore (Shema 2) [25-27]. Asimptomatska bolest koronarnih arterija prisutna je kod 53% bolesnika koji se liječe

hemodijalizom [27,28]. Kliničko ispoljavanje akutnog koronarnog sindroma (bol u grudima i elevacija ST segmenta) je nekarakteristično kod ovih bolesnika, što onemogućava njegovo pravovremeno otkrivanje [27,28]. Novonastali blok lijeve grane, kao posljedica akutnog koronarnog sindroma, češći je kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom [27,28]. Zbog kašnjenja u postavljanju dijagnoze akutnog koronarnog sindroma, reperfuziona terapija se ne primjenjuje pravovremeno. Kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda koji se liječe hemodijalizom, elevacija ST segmenta i novonastali kompletan blok lijeve grane ukazuju da je potrebno primijeniti reperfuzionu terapiju (akutna koronarna reperfuzija) [27,28]. Dijagnostikovanje ishemijske bolesti srca uključuje evaluaciju biohemijskih parametara (troponin I $\geq 2,0$ ng/ml, uz progresivni porast u toku vremena), elektrokardiografiju, ehokardiografiju, scintigrafiju miokarda, stres ehokardiografiju i elektronsku kompjuterizovanu tomografiju - EBCT, koja je specifična za procjenu sadržaja kalcijuma u koronarnim arterijama [29-31]. Zlatni standard za dijagnostikovanje koronarne arterijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi jeste angiografija koronarnih arterija (koronarografija) [32]. Liječenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi podrazumijeva primjenu primarne (antiagregaciona terapija, statini i beta-blokatori) i sekundarne (revaskularizacija koronarnih arterija i implatacija defibrilatora) terapijske strategije [33,34].



Modifikovano prema referenci [25]

SHPTH - sekundarni hiperparatireoidizam, AV - arterio-venska fistula za hemodijalizu

Shema 2. Faktori rizika za razvoj ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi

Srčana slabost

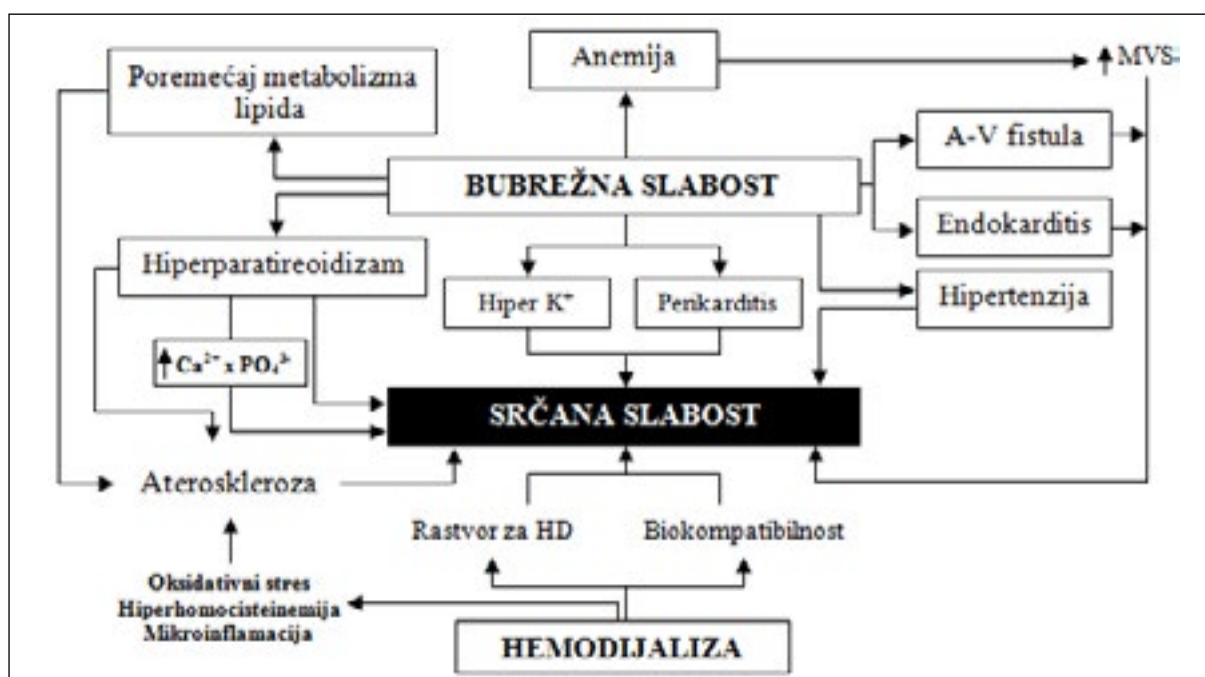
Srčana slabost je klinički sindrom čije su odlike smanjena tolerancija napora (osjećaj gušenja, zamaranje) i/ili preopterećenje volumenom (kongestija kapilara pluća, otok potkoljenica) [35,36]. Bolesnici koji se liječe hemodijalizom izloženi su brojnim faktorima rizika za razvoj srčane slabosti (Shema 3) [35,36].

Poremećaj funkcije lijeve komore se klasifikuje u dvije grupe, poremećaj sistolne i poremećaj dijastolne funkcije [35,36]. Poremećaj sistolne funkcije nastaje zbog smanjene kontraktilnosti miokarda lijeve komore, pa komora ne može normalno da se kontrahuje i da izbací dovoljnu količinu krvi. Poremećaj sistolne funkcije postoji ako je na ehokardiografskom pregledu frakciono skraćenje lijeve komore - FSLK < 25% i ejekciona frakcija lijeve komore - EFLK < 50% [36]. Poremećaj dijastolne funkcije je nesposobnost lijeve komore da primi odgovarajuću količinu krvi bez kompenzatornog porasta pritiska u lijevoj pretkomori. Ehokardiografija ima ključnu ulogu u dijagnostikovanju poremećaja dijastolne funkcije lijeve komore. Zasniva se na određivanju brzina rane (V_{maxE}) i pozne (V_{maxA}) komponente protoka krvi kroz mitralno ušće i njihovog relativnog odnosa - V_{maxE}/V_{maxA} [36,37]. Ključnu ulogu u liječenju bolesnika sa poremećajem sistolne

funkcije ima farmakološka blokada neurohumoralne aktivacije [38]. Osnovni principi liječenja poremećaja dijastolne funkcije lijeve komore uključuju smanjenje kongestije (restrikcija unosa soli i vode, diuretici i/ili nitrati, ultrafiltracija), optimalno liječenje hipertenzije (β -blokatori, blokatori kalcijumovih kanala, blokatori konvertaze angiotenzina I, blokatori receptora za angiotenzin II, diuretici), kontrolu frekvencije srčanog rada (β -blokatori, blokatori kalcijumovih kanala, konverzija fibrilacije pretkomora), prevenciju i liječenje ishemijske miokarda (β -blokatori, blokatori kalcijumovih kanala, nitrati, revaskularizaciona terapija) [39,40].

Perikarditis/Perikardni izliv

Kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega perikarditis se klasifikuje kao uremijski perikarditis (javlja se prije i u prvih 8 nedjelja od započinjanja liječenja hemodijalizom), perikarditis povezan sa hemodijalizom (poslije 8 nedjelja od započinjanja hemodijalize) i kao hronični restriktivni perikarditis [41]. U faktore rizika za razvoj perikarditisa i perikardnog izliva kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom spadaju: visoke vrijednosti azotnih materija, preopterećenje volumenom,



Modifikovano prema referenci [35]

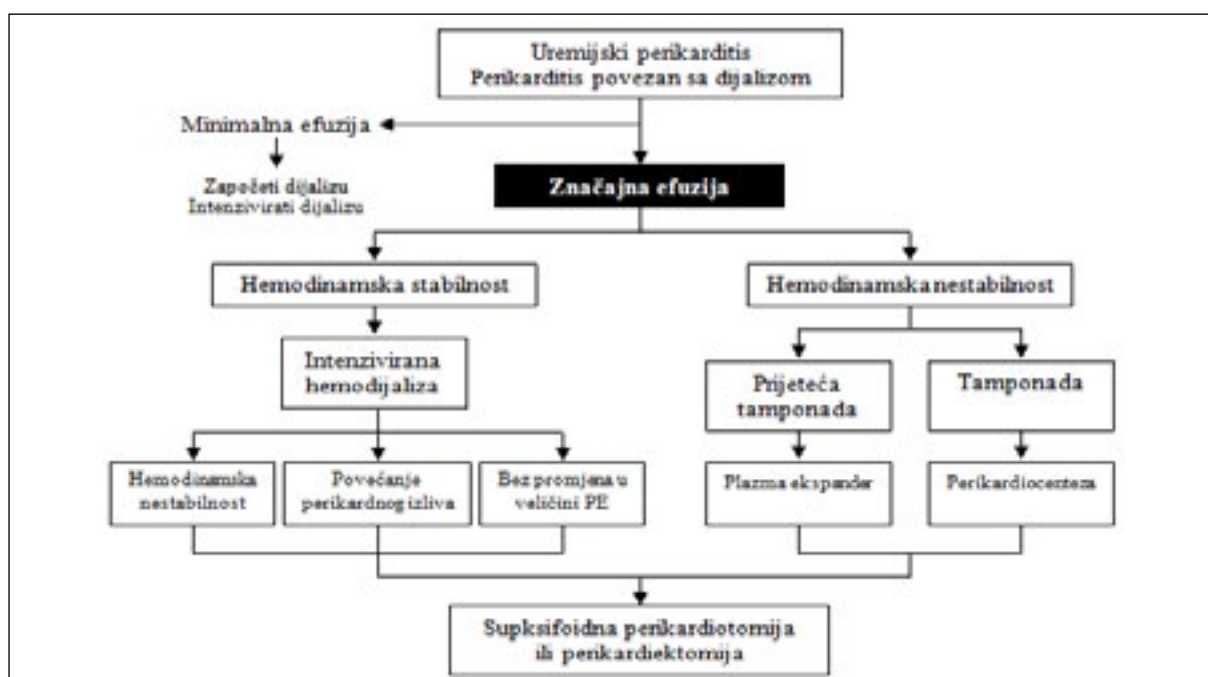
Shema 3. Faktori koji dovode do srčane slabosti kod bolesnika na hemodijalizi

malnutricija, mikroinflamacija, neadekvatna hemodijaliza, nekontrolisan sekundarni hiperparatiroidizam i visok proizvod solubiliteta [41]. Kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom asimptomatski perikardni izliv prisutan je u više od 60% bolesnika, a prevalencija simptomatskog perikardnog izliva iznosi 20% [41]. Zbog mogućnosti naglog hemodinamskog pogoršanja (tamponade), smatra se da je perikarditis ozbiljna komplikacija koja je uzrok smrti u 8-10% bolesnika. Metoda izbora u otkrivanju, procjeni veličine i hemodinamskog značaja perikardnog izliva je ehokardiografija. Ponavljani ehokardiografski pregledi (na treći dan) pomažu praćenje progresije/regresije izliva tokom vremena ili poslije terapijskih procedura. Osnovni ehokardiografski znak perikardnog izliva je prazan eho prostor između dva lista perikarda uz smanjenu pokretljivost parijetalnog lista [41]. Veliki perikardni izliv se definiše kao razdvojenost listova perikarda ≥ 10 mm iza zadnjeg zida lijeve komore i ispred prednjeg zida desne komore. Raslojenost > 20 mm ispred prednjeg zida desne komore se smatra znakom hemodinamski značajnog izliva, koji zahtijeva evakuacionu intervenciju [41]. Uremijski perikarditis je indikacija za započinjanje liječenja hemodijalizom, a ukoliko je perikardni izliv udružen sa hemodinamskom nestabilnošću i rezistentan na intenziviranu dijaliznu terapiju

u toku 7-10 dana zahtijeva perikardiocentezu, perikardiotomiju ili perikardiektomiju (Shema 4) [41].

Infektivni endokarditis

Kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom povećan je rizik za razvoj infektivnog endokarditisa, čija prevalencija u ovoj populaciji bolesnika iznosi i do 20%. Najznačajniji faktori rizika za razvoj infektivnog endokarditisa su kalcifikacija srčanih valvula, oslabljen imunski sistem bolesnika zbog azotemije i učestalost hemodijaliza (punkcija vaskularnog pristupa za hemodijalizu) [42]. Uremijski milje (mikroinflamacija, oksidativni stres), malnutricija i komorbiditeti (diabetes mellitus) oštećuju funkciju polimorfonuklearnih ćelija, što pogoduje razvoju infektivnog endokarditisa [42]. *Staphylococcus aureus* je glavni uzročnik infektivnog endokarditisa kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom [42,43]. Kod bolesnika sa prethodno povećanim arterijskim krvnim pritiskom, novootkrivena srčana slabost i hipotenzija u toku hemodijalize ukazuju na razvoj infektivnog endokarditisa. Zahvaćenost mitralne valvule i klinički dokazani septički embolusi su najznačajniji faktori rizika za intrahospitalni mortalitet bolesnika koji se liječe hemodijalizom



Modifikovano prema referenci [41], PE - perikardni izliv

Shema 4. Postupak kod bolesnika sa uremijskim perikarditisom

Tabela 1. Klinički i ehokardiografski faktori za rani i kasni mortalitet bolesnika sa infektivnim endokarditisom koji se liječe hemodijalizom

Rani mortalitet	Kasni mortalitet
Septički embolusi (embolije) Zahvaćenost mitralne valvule Veličina vegetacija > 2.0 cm ³ (TEE)	Starost preko 65 godina Diabetes mellitus kao uzrok ESRD Cerebrovaskularni događaji/TIA Zahvaćenost mitralne valvule (kalcifikacija mitralnog anulusa, teška mitralna valvularna regurgitacija) IE povezan sa MRSA i VRE

Modifikovano prema referenci [43]

ESRD - završni stadijum bolesti bubrega, TIA - tranzitorni ishemični atak, IE - infektivni endokarditis, MRSA - *Staphylococcus aureus* rezistentan na meticilin, VRE - *Enterococcus species* rezistentan na vankomicin

(Tabela 1) [42,43].

Za postavljanje dijagnoze infektivnog endokarditisa kod ovih bolesnika koriste se Duke kriterijumi [42,43]. Ehokardiografija ima značajnu ulogu u procjeni razvoja infektivnog endokarditisa kod ovih bolesnika, a transezofagealna ehokardiografija - TEE je osjetljivija u ranom otkrivanju vegetacija i komplikacija povezanih sa infektivnim endokarditisom (valvularne i perivalvularne komplikacije) u odnosu na transtorakalnu ehokardiografiju - TTE [42, 43]. Infektivni endokarditis izazvan *Staphylococcus aureus*-om liječi se meticilinom (MSSA - *methicillin sensitive Staphylococcus aureus*), a vankomicinom se liječi infektivni endokarditis izazvan *Staphylococcus aureus*-om koji je rezistentan na meticilin - MRSA (ciljna koncentracija vankomicina u plazmi od 15-20 μmol/l, Shema 5) [42-44]. Hirurško liječenje infektivnog endokarditisa primjenjuje se kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom i imaju povećan rizik za smrtni ishod [42-44].

Kalcifikacija srčanih valvula

Kalcifikacija srčanih valvula značajno doprinosi razvoju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta bolesnika koji se liječe hemodijalizom [45,46]. Oštećenja srčanih valvula koja uzrokuju hemodinamski i biohemijski mehanizmi pogoduju kalcifikaciji, a nekontrolisani sekundarni hiperparatireoidizam, hiperfosfatemija i povećan proizvod solubiliteta su glavni uzroci razvoja kalcifikacija aortne i mitralne valvule [45,46]. Anemija, povećan protok krvi kroz arterio-vensku fistulu i opterećenje volumenom (retencija Na⁺ i H₂O) povećavaju minutni volumen srca, brzinu protoka krvi i

stvaranje turbulentnog protoka krvi kroz aortnu valvulu [46]. Kod ovih bolesnika povećana je i frekvencija srčanog rada, a to za posljedicu ima povećan broj ciklusa otvaranja/zatvaranja aortne valvule i povećan stepen ponavljanja mehaničkog stresa aortnih veluma [46]. Hiperlipidemija, povećana koncentracija oxLDL, povećan oksidativni stres, hiperhomocisteinemia i hronična mikroinflamacija pogoduju razvoju kalcifikacija aortnih veluma i razvoju aortne stenoze [46]. Površina otvora aortnih veluma, kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom, prosječno se smanjuje 0,3 cm²/m²/godišnje. Progresivni razvoj aortne stenoze se definiše kao smanjenje površine otvora aortnih veluma ≥ 1,0 cm²/m²/godišnje [46]. Dopler ehokardiografija je metoda izbora za dijagnostikovanje kalcifikacija aortnih veluma i aortne stenoze. Ehokardiografski, aortna stenoza se definiše kao smanjeno otvaranje aortnih veluma u sistoli i povećanje brzine anterogradnog protoka krvi kroz aortnu valvulu na vrijednosti ≥ 2,5 m/s [46]. Maksimalni transvalvularni gradijent ≥ 50 mmHg i površina otvora aortne valvule < 0,7 cm² su indikacije za hiruršku zamjenu aortne valvule kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega, koji se liječe hemodijalizom [46]. Kalcifikacija mitralnih kuspisa i mitralnog prstena dovodi do razvoja mitralne stenoze. Dopler ehokardiografija je metoda izbora za dijagnostikovanje kalcifikacija mitralnih kuspisa i mitralne stenoze. U mitralnoj stenozu održava se visoka brzina transmitralnog protoka krvi u dijastoli, veća od 1,5 m/s. Površina otvora mitralne valvule u dijastoli manja od 1,0 cm², vrijeme polupritiska ≥ 220 ms i srednji gradijent pritiska veći od 12 mmHg ukazuju na tešku stenozu mitralne valvule [46]. Restrikcija unosa fosfata, upotreba vezača fos-

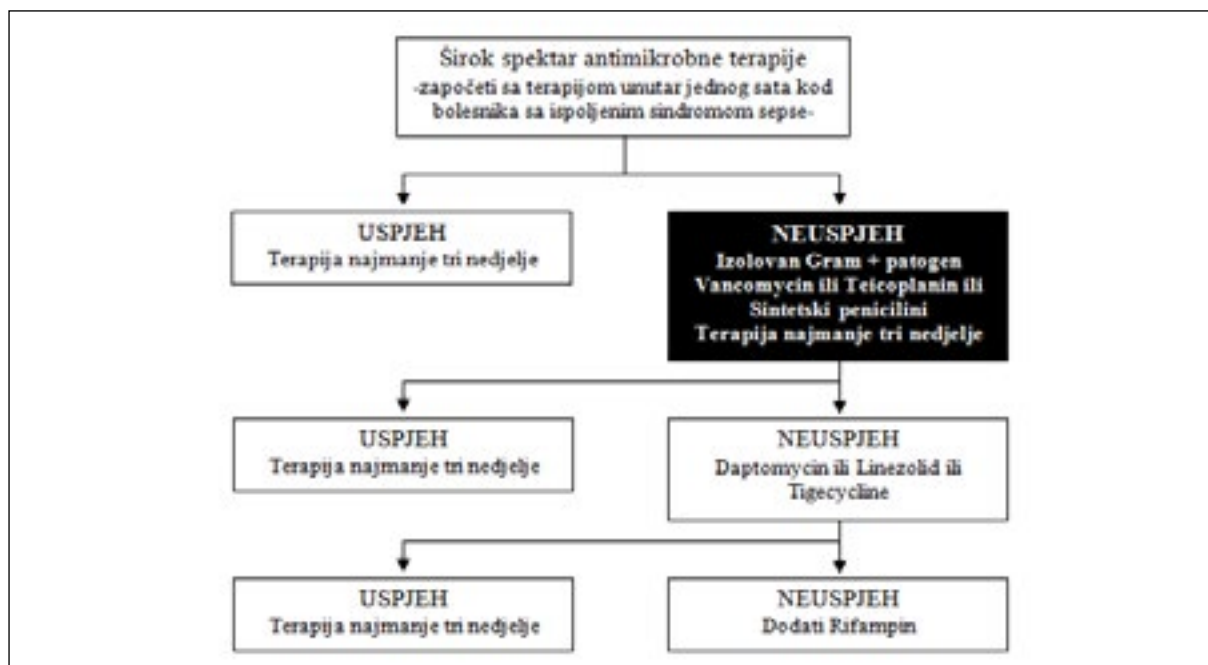
fata koji ne sadrže kalcijum, novih metabolita vitamina D i kalcimimetika doprinosi boljoj kontroli sekundarnog hiperparatiroidizma, sprečavanju razvoja kalcifikacija koronarnih arterija i smanjenju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta [47-50].

Strategija za rano otkrivanje i sprečavanje razvoja kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom

Rano otkrivanje bolesnika sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih komplikacija omogućava pravovremenu primjenu odgovarajuće terapijske strategije, smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta i poboljšanje kvaliteta života ovih bolesnika [51-53]. Strategija za rano otkrivanje bolesnika sa visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih komplikacija, u populaciji bolesnika koji se liječe hemodijalizom, treba da uključi testove za: određivanje faktora kardiovaskularnog rizika (homocistein, ADMA, oxLDL), procjenu mikroinflamacije, nestabilnosti plaka koronarnih arterija i rizika njegovog prskanja (C-reaktivni protein), određivanje pokazatelja funkcije

miokarda (BNP, Nt-proBNP), određivanje pokazatelja ishemije i oštećenja srčanog tkiva (srčani troponini: cTnT, cTnI), kao i procjenu statusa kardiovaskularnog sistema (elektrokardiografski pregled, ehokardiografski pregled, stres ehokardiografija sa dobutaminom, kompjutrizovana tomografija - EBCT) [51-57].

Kardiovaskularni ishod bolesnika koji se liječe hemodijalizom može se značajno popraviti kontrolom faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija i održavanjem njihovih ciljnih vrijednosti [58-61]. Kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom, a imaju povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih komplikacija, primarna strategija liječenja treba da uključi antiagregacione lijekove, statine i beta-blokatore, dok sekundarna strategija liječenja uključuje revaskularizaciju koronarnih arterija i implataciju kardioverter defibrilatora [58-61]. Pravi izbor odgovarajućeg modaliteta dijalizne terapije (biokompatibilna dijalizna membrana, ultračist rastvor za hemodijalizu, kontrolisana ultrafiltracija) u značajnoj mjeri može doprinijeti smanjenju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta bolesnika koji se liječe redovnim hemodijalizama [62-65].



Modifikovano prema referenci [44]

Linezolid: 400-600 mg 2 x dnevno. Odstranjuje se hemodijalizom, tako da dozu lijeka treba dati poslije hemodijalize. *Daptomycin*: terapija 4.0 mg/kg svakih 48h kod bolesnika sa klirensom endogenog kreatinina manjim od 30 ml/min, uključujući bolesnike na hemodijalizi i peritoneumskoj dijalizi. *Tigecycline*: 50 mg i.v. inf. (u toku 30-60 minuta) na 12h, ne odstranjuje se hemodijalizom i nije potrebna dodatna doza lijeka nakon hemodijalize.

Shema 5. Algoritam za antibiotski tretman gram-pozitivne bakteriemije/sepsis kod bolesnika na hemodijalizi

Zaključak

Kod svakog bolesnika koji započinje liječenje hemodijalizom potrebno je procijeniti status kardiovaskularnog sistema, utvrditi faktore

kardiovaskularnog rizika i pravovremeno primijeniti odgovarajuće liječenje u cilju smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta, mortaliteta, smanjenja troškova liječenja i poboljšanja kvaliteta života ovih bolesnika.

Literatura

1. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):5868.
2. Petrović D, Stojimirović B. Cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients - epidemiological analysis. *Vojnosanit Pregl* 2008;65(12):893-900.
3. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(Suppl 1):77-80.
4. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiological perspective. *Kidney Int* 2006;70(1):26-33.
5. Foley RN, Parfrey PS. Anemia as a Risk Factor for Cardiac Disease in Dialysis Patients. *Semin Dial* 1999;12(2):84-86.
6. Petrović D, Stojimirović B. Protok krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu - faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2007;LX(3-4):183-186.
7. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Stojimirović B. Non-tradicional risk factors for development of cardiovascular complications in haemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2009;10(3):95-102.
8. Petrović D, Stojimirović B. Sekundarni hiperparatireoidizam - faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2010;LXIII (9-10):674-680.
9. Massy ZA, Kasiske BL. Prevention of cardiovascular complications in chronic renal disease. In: Loscalzo J, London GM, eds. *Cardiovascular Disease in End-stage Renal Failure*. New York: The Oxford University Press; 2000. p. 463-481.
10. London GM, Guerin AP, Marchais SJ. Hemodynamic Overload in End-Stage Renal Disease Patients. *Semin Dial* 1999;12(2):77-83.
11. Rigatto C, Parfrey PS, London GM. Cardiac hypertrophy in end-stage renal failure. In: Loscalzo J, London GM, eds. *Cardiovascular Disease in End-stage Renal Failure*. New York: The Oxford University Press; 2000. p. 157-73.
12. Rigatto C, Parfrey PS. Uraemic Cardiomyopathy: an Overload Cardiomyopathy. *J Clin Basic Cardiol* 2001;4(2):93-95.
13. Stojimirović B, Petrović D, Obrenović R. Hipertrofija leve komore kod bolesnika na hemodijalizi: značaj anemije. *Med Pregl* 2007;LX (Suppl 2):155-1159.
14. Petrović D, Stojimirović B. Hipertrofija leve komore kod bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama. *Med Pregl* 2008;LXI(7-8):369-374.
15. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 1):29-36.
16. London GM. Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure: Patophysiologic Aspects. *Semin Dial* 2003;16(2):85-94.
17. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Stojimirović B. Left ventricular hypertrophy - risk factor for poor outcome in hemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2008;9(4):129-135.
18. Parfrey PS, Collingwood P, Foley RN, Bahrle A. Left ventricular disorders detected by M-mode echocardiography in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(7):1328-1331.
19. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left Ventricular Hypertrophy in the Renal Patient. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(5):1079-1084.
20. Glassock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(Suppl 1):79-91.
21. Hampl H, Sternberg C, Berweck S, Lange D, Lorenz F, Pohle C, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients is possible. *Clin Nephrol* 2002;58(Suppl 1):73-96.
22. McMahon LP, Roger SD, Levin A. Development, Prevention, and Potential Reversal of Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(6):1640-1647.
23. Hampl H, Hennig, Rosenberger C, Riedel E, Scherhag A. Proven Strategies to Reduce Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients. *Blood Purif* 2006;24(1):100-6.
24. Hampl H, Riedel E. Cardiac Disease in the Dialysis Patient: Good, Better, Best Clinical Practice. *Blood Purif* 2009;27(1):99-113.

25. Goldsmith DJA, Covic A. Coronary artery disease in uremia: etiology, diagnosis, and therapy. *Kidney Int* 2001;60(6):2059-2078.
26. McCullough PA. Coronary Artery Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(3):611-616.
27. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Dijagnostika i lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi. *Vojnosanit Pregl* 2009;66(11):897-903.
28. Herzog CA, Litrell K, Arko C. Clinical Characteristics of Dialysis Patients With Acute Myocardial Infarction in the United States. *Circulation* 2007;116(13):1465-1472.
29. Hussein M, Mooij J, Roujouleh H, Shenawi OA. Cardiac troponin-I and its prognostic significance in a dialysis population. *Hemodialysis Int* 2004;8(4):332-337.
30. 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.
31. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, Raggi P. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68(4):1815-1824.
32. Bocksch W, Fateh-Moghadem S, Mueller E, Huehns S, Waigand J, Dietz R. Percutaneous Coronary Intervention in Patients with End-Stage Renal Disease. *Kidney Blood Press Res* 2005;28(5-6):270-274.
33. Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(7):1343-1353.
34. Williams ME. Coronary Revascularisation in Diabetic Chronic Kidney Disease/End-Stage Renal Disease: A Nephrologist's perspective. *J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):209-220.
35. Lawrence P, McMahon, Parfrey PS. Cardiovascular aspects of Chronic Kidney Disease. In: Brenner B, ed. *The Kidney*. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 2189-2226.
36. Ie EHY, Zietse R. Evaluation of cardiac function in the dialysis patient-a primer for the non-expert. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(6):1474-1481.
37. Sood MM, Pauly RP, Rigatto C, Komenda P. Left ventricular dysfunction in the haemodialysis population. *NDT Plus* 2008;1(4):199-205.
38. Schrier RW, Abdallah JG, Weinberger HHD, Abraham WT. Therapy of heart failure. *Kidney Int* 2000;57(4):1418-1425.
39. Haney S, Sur D, Xu Z. Diastolic Heart Failure: A Review and Primary Care Perspective. *JABFM* 2005;18(3):189-198.
40. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Slabost srca bolesnika na hemodijalizi: procena i lečenje. *Srp Arh Celok Lek* 2011;139(3-4):248-255.
41. Wood JE, Mahnensmith RL. Pericarditis Associated with Renal Failure: Evolution and Management. *Semin Dial* 2001;14(1):61-66.
42. Nori US, Manoharan A, Thornby JL, Yee J, Parasuraman R, Ramanathan V. Mortality risk factors in chronic haemodialysis patients with infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(8):2184-2190.
43. Nucifora G, Badano LP, Viale P, Gianfagna P, Allocca G, Montanaro D, et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *Eur Heart J* 2007;28(19):2307-2312.
44. Ponticelli C. New recommendation in the treatment of Gram-positive bacteraemia in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):27-32.
45. Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B. Risk Factors for Aortic Valve Calcification in Patients on Regular Hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2009;32(3):173-179.
46. London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP. Calcification of the Aortic Valve in the Dialyzed Patient. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(4):778-783.
47. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, Roppolo M, Stern L, Chi EM, et al. Cinacalcet Hydrochloride (Sensipar) in Hemodialysis Patients on Active Vitamin D Derivatives with Controlled PTH and Elevated Calcium x Phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):305-312.
48. Chertow GM, Pupim LB, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Floege J, et al. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): Rationale and Design Overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(5):898-905.
49. Messa P, Macario F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B, et al. The OPTIMA Study: Assessing a New Cinacalcet (Sensipar/Mimpara) Treatment Algorithm for Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):36-45.
50. Bushinsky DA, Messa P. Efficacy of Early Treatment with Calcimimetics in Combination with Reduced Doses of Vitamin D Sterols in Dialysis Patients. *NDT Plus* 2008;1(Suppl 1):18-23.
51. Apple FS, Murakami MAM, Pearce LA, Herzog CA. Multi-Biomarker Risk Stratification of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, High-Sensitivity C-Reactive Protein, and Cardiac Troponin T and I in End-Stage Renal Disease for All-Cause Death. *Clin Chem* 2004;50(12):2279-2285.

52. Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Malatino LS, Zoccali C. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD. *Kidney Int* 2005;67(6):2330-2337.
53. Seibert E, Kuhlmann MK, Levin NW. Modifiable Risk Factors for Cardiovascular Disease in CKD Patients. In: Ronco C, Brendolan A, Levin NW, eds. *Cardiovascular Disorders in Hemodialysis*. Contrib Nephrol. Basel: Karger; 2005;149:219-229.
54. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Povezanost C-reaktivnog proteina sa ehokardiografskim parametrima hipertrofije i ishemijske bolesti srca u bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama. *Med Pregl* 2007;LX (Suppl 2):160-164.
55. Petrovic D, Obrenovic R, Stojimirovic B. Cardiac troponins and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Clin Lab* 2008;54(5-6):145-152.
56. McIntyre CW, John SG, Jefferies HJ. Advances in the cardiovascular assessment of patients with chronic kidney disease. *NDT Plus* 2008;1(6):383-391.
57. Petrović D, Stojimirović B. Cardiac troponins: outcome predictors in hemodialysis patients. *J Artif Organs* 2009;12(4):258-263.
58. Nolan CR. Strategies for Improving Long-Term Survival in Patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005;11(11Suppl 2):120-127.
59. Johnston N, Dargie H, Jardine A. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2008;94(8):1080-1088.
60. Herzog CA, Mangrum M, Passman R. Sudden Cardiac Death and Dialysis Patients. *Semin Dial* 2008;21(4):300-307.
61. Henrich WL. Optimal Cardiovascular Therapy for Patients with ESRD over the Next Several Years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(Suppl 1):106-109.
62. Bowry SK, Kuchinke-Kiehn U, Ronco C. The Cardiovascular Burden of the Dialysis Patient: The Impact of Dialysis Technology. In: Ronco C, Brendolan A, Levin NW, eds. *Cardiovascular Disorders in Hemodialysis*. Contrib Nephrol. Basel: Karger; 2005;149:230-239.
63. Ronco C, Bowry S, Tetta C. Dialysis Patients and Cardiovascular Problems: Can Technology Help Solve the Complex Equation? *Blood Purif* 2006;24(1):39-45.
64. Kanbay M, Afsar B, Goldsmith D, Covic A. Sudden Death in Hemodialysis: An Update. *Blood Purif* 2010;30(2):135-145.
65. Shamseddin MK, Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(3):145-54.

Cardiovascular diseases in patients treated with haemodialysis

Dejan Petrović¹, Vladimir Miloradović², Mileta Poskurica¹, Biljana Stojimirović³

¹Clinic of Urology and Nephrology, Center for Nephrology and Dialysis, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac

²Clinic of Internal Medicine, Center for Cardiology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac

³Institute of Urology and Nephrology, Clinic of Nephrology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Introduction. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in haemodialysis patients. The aim of this paper is to identify risk factors and development mechanisms for cardiovascular diseases, and emphasize the significance of their timely treatment.

Methods. Expert surveys and clinical studies dealing with the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases in haemodialysis patients were analysed.

Results. Left ventricular hypertrophy stems from overload of the left ventricle by pressure or volume. It is found in 75% of patients and treated with optimal control of arterial blood pressure and correction of anaemia. Ischaemic heart disease is caused by coronary artery atherosclerosis and uraemic cardiomyopathy. It is found in 40% of patients and treated with antiplatelet drugs, statins, beta-blockers and percutaneous coronary interventions. Heart failure occurs either as a consequence of reduced myocardial contractility or failure of the left ventricle to receive sufficient amount of blood. It is found in 40% of patients and is treated with drugs that block the neurohormonal activation, reduce congestion and control the heart rate, as well as using therapeutic procedures for left ventricular hypertrophy regression and prevention of myocardial ischemia. Pericardial effusion is caused by high levels of nitrogen-containing

substances volume overload and uncontrolled secondary hyperparathyroidism. It is found in 20% of patients and treated with more intensive haemodialysis and pericardiocentesis. Infective endocarditis is caused by infection of the vascular access for haemodialysis. The main cause is *Staphylococcus aureus*, and most commonly administered antibiotic is Vancomycin. Calcification of heart valves is the result of uncontrolled secondary hyperparathyroidism, whose treatment includes restricted phosphate intake, calcium-free phosphate binders, new vitamin D metabolites and calcimimetics.

Conclusion. Early detection of risk factors and timely implementation of treatment strategies prevent cardiovascular diseases in haemodialysis patients.

Keywords: risk factors, cardiovascular disease, haemodialysis